



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS

FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO:

**“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
PARA LA ATENCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS
MEDICAMENTOS EN UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ADULTOS”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

QFB. Itzayana Guadalupe Waldo Rodríguez

Director de tesis:

Dra. Rosa Del Carmen Milán Segovia

Asesores:

Dra. Silvia Romano Moreno.
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

ESTE PROYECTO SE REALIZÓ EN:

El Servicio de Farmacia Clínica y la Unidad de Terapia Intensiva Adultos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí con el apoyo del posgrado en Ciencias Farmacobiológicas.



El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 003382, en el Nivel desarrollo. Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 930229.



Implementación de un programa de intervención farmacéutica para la atención de problemas relacionados con los medicamentos en una Unidad de Terapia Intensiva Adultos ” por Itzayana Guadalupe Waldo Rodríguez se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO:

**“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
PARA LA ATENCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS
MEDICAMENTOS EN UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ADULTOS”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

QFB. Itzayana Guadalupe Waldo Rodríguez

Director de tesis:

Dra. Rosa Del Carmen Milán Segovia

Asesores:

Dra. Silvia Romano Moreno.

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

San Luis Potosí, S.L.P., a 10 de noviembre de 2021.

**Comité Académico del
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas. UASLP
Presente.**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de Maestría **Q.F.B. Itzayana Guadalupe Waldo Rodríguez**, titulada “**Implementación de un programa de intervención farmacéutica para la atención de problemas relacionados con los medicamentos en una Unidad de Terapia Intensiva Adultos**” ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo 25 de noviembre de 2021 a las 12 horas en la sala audiovisual de la facultad.

El jurado de examen estará conformado por:

Dra. Rosa Del Carmen Milán Segovia

Director de Tesis

Dra. Silvia Romano Moreno

Asesor

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Asesor

AGRADECIMIENTOS

“Dios dio memoria para nunca olvidar a quien amamos”

Esta tesis es con dedicatoria especial a la memoria de mi padre Mario Waldo Segura que en paz descansa y en gloria este, ya nos volveremos a encontrar.

A mi madre María Guadalupe Rodríguez Viña todo mi logro no son mis son de ella

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. RESUMEN.....	8
II. INTRODUCCIÓN.....	10
III. JUSTIFICACIÓN.....	16
IV. HIPÓTESIS.....	17
V. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	17
VI. METODOLOGÍA.....	18
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
VIII. CONCLUSIONES.....	48
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

ANEXOS

1. Hoja de monitorización de la farmacoterapia
2. Formato de conciliación de la medicación
3. Notas de evolución farmacéutica
4. Aprobación de protocolo de investigación
5. Descripción de las 30 principales interacciones medicamentosas en las etapas del estudio

ABREVIATURAS

PRM: Problemas relacionados con los medicamentos

DRPs: Drug-related problems

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

OMS: Organización Mundial de la Salud

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

ICU: Intensive Care Unit

EM: Errores de medicación

RAM: Reacción adversa a los medicamentos

RR: Riesgo relativo/ Relative Risk

IM: Interacciones medicamentosas

HCIMP: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

DT: Discrepancias de transición

OR: Odds ratio

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

PIF: Programa de Pre-Intervención Farmacéutica

PPIP: Pharmaceutical Pre-Intervention Program

PPIF: Propuesta y Programación de Intervención Farmacéutica

PIPP: Pharmaceutical Intervention Proposal and Programming

IPPIF: Implementación del Programa Piloto de Intervención Farmacéutica

IIPIP: Implementation of the Pharmaceutical Intervention Pilot Program

GPCSS: Guías de práctica clínica de la secretaria de salud

MBE: Medicina basada en evidencia

Vd: volumen de distribución

RESUMEN

Introducción: Los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) debido a la complejidad de su condición clínica-patológica y al encontrarse en su mayoría poli-medicados, son susceptibles a presentar problemas relacionados con los medicamentos (PRM). La intervención farmacéutica identifica, resuelve y previene PRM, lo que mejora los resultados en salud para los pacientes críticos.

Objetivo: Implementar un programa piloto de intervención farmacéutica que permita atender los principales PRM como una acción de mejora asistencial dirigida a los pacientes hospitalizados en la UTI del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Metodología: El estudio se desarrolló en tres etapas. 1) Programa de Pre-Intervención Farmacéutica (PIF): se registraron los PRM de pacientes en UTI, bajo una atención habitual. 2) Propuesta y Programación de Intervención Farmacéutica (PPIF): se identificaron los puntos críticos de mejora en la UTI referentes a la farmacoterapia. 3) Implementación del Programa Piloto de Intervención Farmacéutica (IPPIF): se atendieron los PRM de pacientes en UTI, bajo procesos de conciliación, idoneidad, seguimiento y farmacovigilancia de la medicación.

Resultados: Se registró un total de 118 pacientes, 66 pacientes en la primera etapa PIF y 52 en la tercera etapa IPPIF. A través de la intervención farmacéutica, se observó reducción en el número de PRM e interacciones medicamentosas por paciente durante la estancia en la UTI ($p < 0.0001$). Los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos disminuyeron de 43.93% a 13.46% con un riesgo relativo (RR) de 0.31 [IC95% 0.15 a 0.64] en la etapa IPPIF. La conciliación de la medicación permitió que los pacientes que presentaron discrepancias de transición entre áreas de hospitalización disminuyeran de 51.51% a 11.53% con un RR de 0.22 [IC95% 0.11 a 0.50]. La mortalidad registrada de 10.61% en la etapa PIF se redujo a 1.92% en la etapa IPPIF. Finalmente se demostró reducción en los días de estancia hospitalaria con respecto a la atención habitual ($p < 0.04$).

Conclusiones: La intervención farmacéutica es fundamental como parte de la actividad asistencial en pacientes críticos ya que, previene reduce y atenúa PRM.

Palabras clave: Intervención, problema, interacción y conciliación.

ABSTRACT

Introduction: Patients of the Intensive Care Unit (ICU) due to the complexity of their clinical-pathological condition and being mostly poly-medicated, are susceptible to present drug-related problems (DRPs). Pharmaceutical intervention identifies, resolves, and prevents DRPs, which improves health outcomes for critically ill patients.

Objective: To implement a pilot program of pharmaceutical intervention that allows to attend the main DRPs as an action to improve healthcare aimed at hospitalized patients in the ICU of the Central Hospital "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Methodology: The study was developed in three stages. 1) Pharmaceutical Pre-Intervention Program (PPIP): DRPs were registered as part of patient usual care in ICU. 2) Pharmaceutical Intervention Proposal and Programming (PIPP): where critical points of improvement in the ICU with regard to pharmacotherapy were identified. 3) Implementation of the Pharmaceutical Intervention Pilot Program (IPIPP): the DRPs in ICU patients were attended, under processes of reconciliation, suitability, follow-up, and pharmacovigilance.

Results: A total of 118 patients were registered, 66 patients in the first stage PPIP and 52 in the third stage IPIP. Through pharmaceutical intervention, a reduction in both the number of DRPs and drug interactions per patient during their stay in the ICU ($p < 0.0001$) was observed. Patients who presented adverse drug reactions decreased from 43.93% to 13.46% with a relative risk (RR) of 0.31 [95% CI 0.15 to 0.64] in the IPIPP stage. The medication reconciliation allowed patients that presented transition discrepancies between hospitalization areas to decrease from 51.51% to 11.53% with a RR of 0.22 [95% CI 0.11 to 0.50]. The registered mortality from 10.61% in the PPIP stage was reduced to 1.92% in the IPIPP stage. Finally, a reduction in the days of hospital stay was demonstrated in respect to usual care ($p < 0.04$).

Conclusions: Pharmaceutical intervention is essential as part of the care activity in critically ill patients since it prevents, reduces, and attenuates DRPs.

Key words: Intervention, problem, interaction, and conciliation.

INTRODUCCIÓN

En los sistemas de salud es de esencial importancia mejorar los resultados en atención sanitaria a través de la provisión de tratamientos farmacoterapéuticos individualizados, atendiendo a las características propias del paciente, así como optimizar la efectividad, eficiencia y seguridad de los medicamentos. La intervención farmacéutica, con la participación del farmacéutico, implica la interrelación de los profesionales de la salud para el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que proporcione óptimos resultados terapéuticos específicos para el paciente (figura 1). De lo contrario, es posible que se incremente el riesgo de provocar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) ante los cuales es necesario elaborar un plan de actuación para su identificación, resolución y prevención oportunas [1,2].



Figura 1. Proceso de cuidado del paciente por parte del farmacéutico

Fuente: Joint Commission of Pharmacy Practitioners. Pharmacist patient care process [2].

En Farmacia Clínica, los farmacéuticos tienen como función promover el uso seguro y racional de los medicamentos. Entre las actividades asociadas al desempeño de un farmacéutico clínico destacan [1, 2]:

- Atención farmacéutica especializada
- Gestión y farmacoeconomía
- Farmacocinética clínica
- Validación individual de tratamientos
- Farmacotecnia
- Terapia intravenosa y preparados estériles
- Farmacovigilancia
- Conciliación de la medicación
- Información de medicamentos

El uso terapéutico de un medicamento debe basarse en criterios de eficacia y seguridad, por lo que se reconoce que un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resultante es tolerable. Por ello, los profesionales farmacéuticos son esenciales en el ámbito hospitalario para aplicar acciones fundamentales de prevención de estos riesgos en la medicación [3].

Problemas relacionados con los medicamentos y errores de medicación en la Unidad de Terapia Intensiva

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el uso racional de los medicamentos implica que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus características individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible [4]. En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), la seguridad de los pacientes presenta grandes desafíos farmacéuticos debido a que están expuestos a un alto riesgo de complicaciones y son

vulnerables al daño iatrogénico, aunado a la severidad de su cuadro clínico [5]. Dado que en una UTI es frecuente la toma de decisiones rápidas, el registro de errores suele ser mayor si se le compara con otras unidades de hospitalización [6].

Entre las complicaciones que contribuyen a elevar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes internados en la UTI se incluyen la ventilación mecánica, las ulceraciones por decúbito, infecciones nosocomiales y los errores de medicación (EM), entre otros [7].

Se han descrito EM en los pacientes críticos relacionados a aspectos tales como cálculo inadecuado de dosis, uso de medicamentos innecesarios, omisiones en la prescripción, contraindicaciones de la medicación, duplicidades terapéuticas, etc., aunque también se han asociado a la profilaxis, el diagnóstico y al monitoreo del paciente [7,8].

En la UTI los pacientes pueden presentar factores de riesgo a diversos PRM derivados de los estados patológicos críticos, la presencia de comorbilidades y en su mayoría, de polifarmacia. De acuerdo a Rivkin *et al*, se estima que la tasa de EM varía entre 1.2 a 947 por día en la UTI, convirtiéndose en una causa importante de morbilidad y mortalidad, mientras que alrededor de 10% de estos EM dan como resultado una reacción adversa a los medicamentos (RAM) [9]. Por ello, se considera imprescindible contar con un servicio activo de farmacia clínica en la UTI, que permita mejorar los resultados en salud a través de la provisión de un tratamiento farmacoterapéutico individualizado. Dicha acción puede realizarse mediante intervenciones farmacéuticas, que permitan interactuar a los profesionales del equipo de salud al entrevistar y evaluar pacientes, hacer recomendaciones terapéuticas específicas, monitorizar la respuesta a la farmacoterapia y proporcionar información sobre medicamentos, entre otras [10,11].

Intervenciones farmacéuticas en la Unidad de Terapia Intensiva

1) Idoneidad de la medicación

Varios autores han reportado la reducción de los EM en la UTI a través de la aplicación de intervenciones farmacéuticas. Por ejemplo, al realizar un estudio acerca de la idoneidad de la medicación en un hospital asiático (2012), se observó que en el grupo que recibió la atención de farmacéuticos, los EM por paciente disminuyeron de un promedio de 1.68 a 0.46 (p 0.001); las dosis incorrectas se redujeron notablemente (p 0.001), en tanto que el costo del medicamento por paciente-día disminuyó de \$ 347.43 a \$ 307.36 [12].

Los EM en cuidados críticos son frecuentes y pueden ser predecibles. Al respecto, se ha registrado, que los pacientes graves pueden recibir hasta el doble de prescripción de medicamentos en comparación con los pacientes fuera de la UTI [11, 12]. Según los estándares de calidad emitidos por la Joint Commission International, en función del número de medicamentos que se prescriben en la UTI y a los cuidados clínicos de enfermería que deben proveerse, se recomienda asignar un profesional de enfermería por cada paciente, así como contar con la participación de un farmacéutico clínico que brinde información y apoyo para la preparación y administración adecuada de los medicamentos [13].

Como parte de los procesos críticos que inciden en provocar EM, 9.4% se atribuye a la preparación y administración de los medicamentos por el personal de enfermería: 33.6% se ha relacionado con el proceso de preparación y 66.4% con el proceso de administración. El tipo de EM más frecuente ha sido en 43.4% de los casos cuando la administración por vía intravenosa se da a una tasa más rápida que la recomendada, sobre todo para los antibióticos, con 11% de mayor velocidad de administración en comparación con otros grupos terapéuticos [14]. El uso de antibióticos es crucial en el

entorno de cuidados críticos y comprenden alrededor del 72% de los medicamentos más comúnmente asociados con EM [15]. Se estima que entre 30% y 60% de los antibióticos prescritos en las UTI son innecesarios, inapropiados o subóptimos. De aquí se desprende que, contar con la participación de un farmacéutico clínico en la atención de pacientes críticos permitirá un uso más racional y seguro con fines de optimizar la terapia con medicamentos [14,15].

2) Conciliación de la medicación

Ciertos procesos hospitalarios conllevan un alto riesgo de EM. Aproximadamente 60% de los EM ocurren en las transiciones de atención hospitalaria de un servicio a otro, ya que la medicación crónica a menudo se detiene temporalmente en la UTI; desafortunadamente, cuando el paciente mejora, el reinicio de este medicamento se olvida fácilmente y la medicación crónica se pierde.

La conciliación de medicamentos bajo la responsabilidad de un farmacéutico durante la transición a la UTI se convierte en una necesidad para proveer seguridad y efectividad. En este aspecto, la intervención farmacéutica debe conducir a una disminución significativa en el daño potencial atribuido a discrepancias en la transición [16].

En el año 2018, en la UTI de un hospital holandés se realizó el proceso de conciliación de la medicación por parte de un farmacéutico clínico y se encontró que la proporción de pacientes con más de una discrepancia de transición (DT) en el ingreso se redujo de 45.1% a 14.6% (odds ratio (OR) _{adj.} 0.18 [intervalo de confianza al 95% (IC95%) 0.11 a 0.30]) y después del alta hospitalaria de 73.9% al 41.2% (OR _{adj.} 0.24 [IC95% 0.15 a 0.37]). La proporción de pacientes con probabilidad de presentar RAM en la UTI se redujo de 34.8% a 8.0% (OR _{adj.} 0.13 [IC95% 0.07 a 0.24]) así como después del alta hospitalaria con cifras de 69.5% a 36.2% (OR _{adj.} 0.26 [IC95% 0.17 a 0.40]). La reducción de estos errores dio como resultado un beneficio neto al ahorrar alrededor

de 103 € por paciente [17]. En un estudio similar, la incidencia de errores de prescripción durante el período de intervención farmacéutica fue significativamente menor ($p < 0.001$) y según el día monitoreado, la intervención costó 3 €, pero se estimó un ahorro desde 26 € a 40 € al prevenir los EM cuando se realizó el proceso de idoneidad de la prescripción, la conciliación e intervención farmacoterapéutica [18].

3) Seguimiento farmacoterapéutico de las interacciones medicamentosas

Los pacientes de la UTI se encuentran en su mayoría poli-medicados, condición que se asocia a 4 veces más al riesgo de presentar PRM principalmente del tipo de interacciones medicamentosas (IM) [18]. Éstas a su vez, pueden incrementar el riesgo de desarrollar RAM, las cuales son muy comunes en los pacientes de la UTI.

Las IM pueden provocar pérdida potencial de eficacia terapéutica, lo que sin duda pone en riesgo de conducir al fracaso del tratamiento; por ello se considera imprescindible incluir un farmacéutico clínico en el equipo médico, que detecte, contrarreste y corrija las IM [19]. En un estudio realizado en 2015, a través de la participación de un farmacéutico clínico enfocado a revisar, evaluar y prevenir los PRM en una UTI mediante el seguimiento farmacoterapéutico, se registró disminución de la tasa de IM en un 65%. Así mismo, la tasa de mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo de intervención en comparación con un grupo sin intervención previa [20].

4) Farmacovigilancia activa

Por lo que respecta a la implementación de un servicio de farmacovigilancia activa y la intervención farmacéutica en la UTI, se ha reportado una significativa reducción de la incidencia de RAM en los pacientes, lo cual tiene impacto a la seguridad de la terapia y la economía del sistema de salud. Al prevenir una RAM los costos directos así como la cantidad de medicamentos en su atención disminuyen, lo que significa importantes ahorros para el paciente [21, 22].

Dado que el uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia, eficiencia y seguridad, desde este punto de vista, conseguir que el patrón de RAM resulte tolerable, se ha considerado una tarea del farmacéutico clínico [23]. Al evaluar el beneficio de la participación de este profesional en la reducción de costos asociados a la farmacoterapia de pacientes ingresados en la UTI, se ha estimado un ahorro promedio de 35.8% de los costos en medicamentos en comparación con el período sin una participación farmacéutica [24].

La detección oportuna de los problemas de la medicación en la UTI puede realizarse a través de un modelo de intervención farmacéutica que incluya un programa de conciliación, de idoneidad de la medicación y de farmacovigilancia activa, entre otros procedimientos, individualizando las terapias de acuerdo con las necesidades farmacoterapéuticas y patológicas de cada paciente, lo que permitirá mejorar la atención en salud.

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la OMS, en el año 2017, los PRM provocaron, al menos una muerte diaria y daños en la salud en aproximadamente 1.3 millones de personas al año. Así mismo, se calculó que el costo mundial asociado a los PRM fue de 42 000 millones de dólares anuales, es decir, casi un 1% del gasto sanitario mundial [25].

En México, no hay datos estadísticos precisos acerca de los PRM que se presentan en la atención médica de instituciones públicas. Sin embargo, en el año 2014, se reportaron EM en 84.7% de las prescripciones del ISSSTE Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” de la Ciudad de México [26]. En ese mismo año se estimó un uso inapropiado de los medicamentos en pacientes geriátricos (uno de los grupos con alta prevalencia en la UTI) en más del 50% de las prescripciones hospitalarias en instituciones mexicanas de salud pública [27].

Hacia el año 2017, el Servicio de Farmacia Clínica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) realizó un estudio piloto de farmacovigilancia a través del cual se estimó que más del 80% de las prescripciones hospitalarias registraron EM, siendo los de mayor incidencia las IM; dichos resultados coinciden con un estudio efectuado en un hospital público de Pachuca [28]. En el 2018, se reportaron problemas de la medicación en el 52% de las prescripciones de la UTI del HCIMP [29].

Debido a la complejidad de su condición médica-patológica, los pacientes de la UTI al encontrarse poli-medicados son los más susceptibles a presentar PRM. Está demostrado que la falta de atención en los PRM puede conducir al aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, así como disminuir la calidad de vida e incrementar los costos de atención en salud [6]. Por ello se decidió implementar un programa de intervención farmacéutica emanado del Servicio de Farmacia Clínica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para la reducción, y prevención de dichos problemas.

HIPÓTESIS

La implementación de un servicio de intervención farmacéutica para la atención de los principales PRM mejora la atención en la salud de los pacientes ingresados en la UTI.

OBJETIVOS

General

Implementar un programa piloto de intervención farmacéutica que permita atender los principales PRM como una acción de mejora asistencial dirigida a los pacientes hospitalizados en la UTI del HCIMP.

Específicos

- Registrar y analizar los PRM en la atención habitual de los pacientes ingresados a la UTI sin una intervención farmacéutica.
- Identificar los puntos críticos de mejora para atender los principales problemas con los medicamentos.
- Aplicar un programa piloto de intervención farmacéutica individualizada hacia los pacientes de la UTI.
- Comparar y analizar los resultados obtenidos del programa piloto de intervención farmacéutica y la atención habitual respecto a los PRM en los pacientes de la UTI.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

El presente fue un estudio de intervención, longitudinal, prospectivo y analítico, realizado en un hospital de tercer nivel de atención hospitalaria.

Universo de estudio: Pacientes de la UTI adultos del HCIMP.

Criterios de selección:

- **Inclusión**

Pacientes mayores de 18 años

Firma de consentimiento informado

Paciente de nuevo ingreso UTI

- **Exclusión**

Falta de información de interés farmacéutico en el expediente clínico

Pacientes que por cuestiones bioéticas recibieron intervención farmacéutica en la etapa observacional

- **Eliminación**

Retiro voluntario del estudio

Desarrollo del estudio

Este estudio se desarrolló en 3 etapas (Cuadro 1):

- Primera etapa: Programa de Pre-Intervención Farmacéutica (PIF)
- Segunda etapa: Propuesta y Programación de Intervención Farmacéutica (PPIF)
- Tercera etapa: Implementación del Programa Piloto de Intervención Farmacéutica (IPPIF).

Cuadro 1. Esquema general de trabajo en cada una de las etapas

Etapas de estudio	Duración	Características de la etapa	Metodología y actividades realizadas
Programa de Pre-Intervención Farmacéutica (PIF)	12 semanas	Observación y registro de PRM	Observación y documentación de PRM. Registro de incidencia de PRM en cuanto a: <ul style="list-style-type: none">• EM• DT• IM• RAM Análisis y discusión de resultados.
Propuesta y Programación de Intervención Farmacéutica (PPIF)	3 semanas	Integración	<ul style="list-style-type: none">• Elaboración de una propuesta de programa piloto de intervención farmacéutica• Integración de grupo de trabajo. Realización de pláticas, seminarios y reuniones para difundir el programa. Definición de roles y responsabilidades del programa de intervención farmacéutica.• Elaboración de resúmenes y presentaciones para difusión.

Implementación del Programa Piloto de Intervención Farmacéutica (IPPIF)	12 semanas	Intervención farmacéutica	Realización de intervención farmacéutica a través de procedimientos clínicos orientados a: <ul style="list-style-type: none"> • Idoneidad de la prescripción • Seguimiento farmacoterapéutico • Conciliación de la medicación • Farmacovigilancia activa Registro, análisis y atención a PRM en cuanto a: <ul style="list-style-type: none"> • EM • DT • IM • RAM Análisis y discusión de resultados.
--	------------	---------------------------	---

Primera etapa. PIF.

Realizada del 12 de septiembre de 2019 al 12 de diciembre de 2019. En la figura 2 se muestra el esquema general de trabajo.

Actividades realizadas:

- 1) Registro diario de pacientes. Se actualizó diariamente la base de datos de pacientes hospitalizados en la UTI.
- 2) Revisión de expedientes clínicos y registro de datos. Se revisó el expediente clínico y las hojas de enfermería de cada paciente con el fin de recopilar la información en el formato de monitorización de la farmacoterapia [Anexo 1], la cual incluyó los datos de identificación del paciente, diagnóstico, datos clínicos y patológicos, tratamiento farmacológico (medicamentos, indicación terapéutica, dosis, vía, horario, duración, etc.)
- 3) Bases de datos. Con el fin de analizar la atención médica habitual en la UTI se elaboraron bases de datos en Excel considerando tipos de PRM, EM, IM, RAM, y los resultados negativos de la medicación (RNM).
- 4) Análisis estadístico. Se analizaron estadísticamente los datos de PRM, EM, RAM y DT.

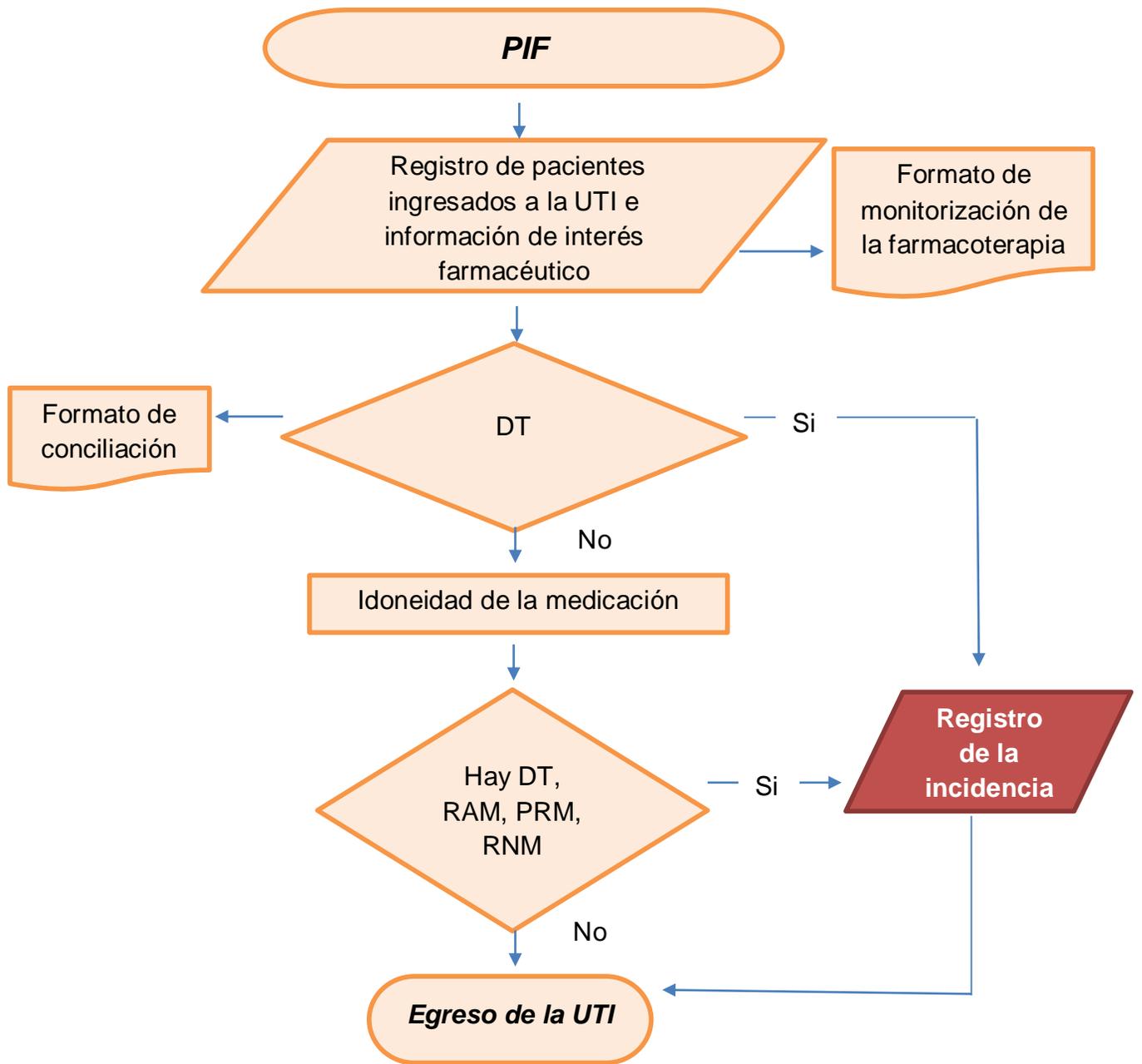


Figura 2. Procedimientos generales del PIF

Segunda etapa. PPIF.

Realizada del 12 de diciembre del 2019 al 20 de enero de 2020. La figura 3 muestra el diagrama general de trabajo.

Actividades realizadas:

- 1) Análisis de puntos críticos. Se identificaron los puntos críticos de mejora para atender los principales PRM y se formuló una propuesta de programa piloto de intervención farmacéutica. Se realizaron reuniones con los jefes del servicio médico para informar los avances y resaltar la necesidad de instaurar un servicio de intervención farmacéutica.
- 2) Sensibilización del personal. Se desarrollaron reuniones de trabajo con personal médico y de enfermería mostrando los PRM encontrados en la primera etapa, así como el programa piloto de intervención farmacéutica.
- 3) Comunicación. Se entregaron resúmenes técnicos del estudio al personal de la UTI.

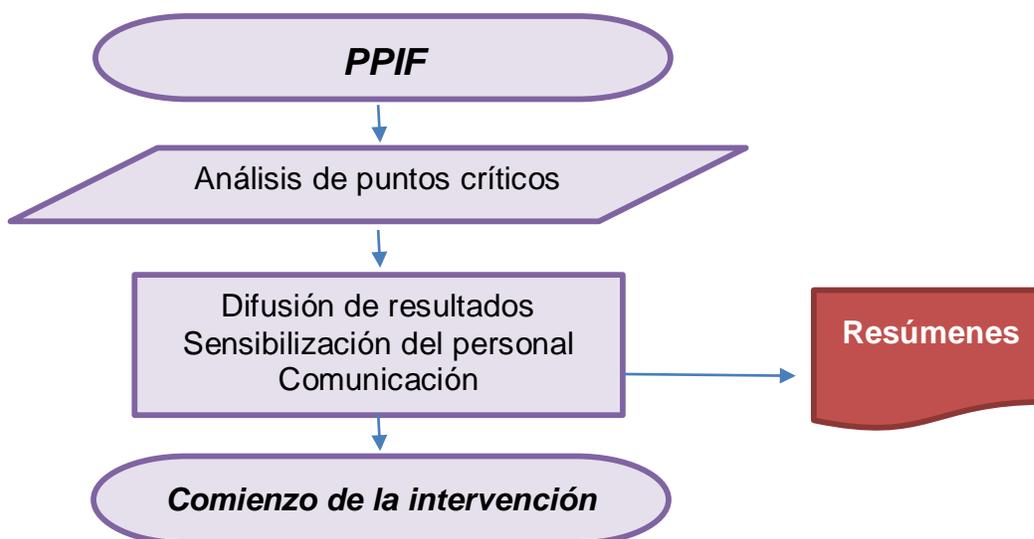


Figura 3. Procedimientos generales del PPIF

Tercera etapa. IPPIF.

Realizada del 27 de enero al 15 de marzo de 2020.

La figura 4 muestra el proceso de intervención farmacéutica hacia pacientes de la UTI con la participación de un farmacéutico y del Servicio de Farmacia Clínica del HCIMP, cuya finalidad fue prevenir, resolver y atender los PRM durante la hospitalización.

Actividades realizadas:

- 1) Registro de pacientes, datos de expedientes clínicos y construcción de base de datos. Se realizaron los mismos procedimientos que en el PIF (punto 1, 2 y 3).
- 2) Registro de DT al ingreso de la UTI. Una vez recopilada la información se registró el proceso de conciliación de la medicación al ingreso.
 - a) Registro de datos en el formato de conciliación de la medicación [Anexo 2].
 - b) Consideración de la condición clínica-patológica del paciente para decidir la aplicación de una entrevista personalizada a éste o a su cuidador directo.
 - c) Aplicación de preguntas en la entrevista referentes a la medicación previamente administrada en otra unidad hospitalaria, área anterior de hospitalización y medicamentos de uso crónico.
 - d) Comparación de la medicación vigente en la UTI con la información al ingreso, así como validación con el expediente clínico y médico anterior en caso necesario. Se consideraron las DT referentes a la falta de continuidad de tratamiento, información incompleta de pacientes, duplicidades e IM con la medicación vigente.

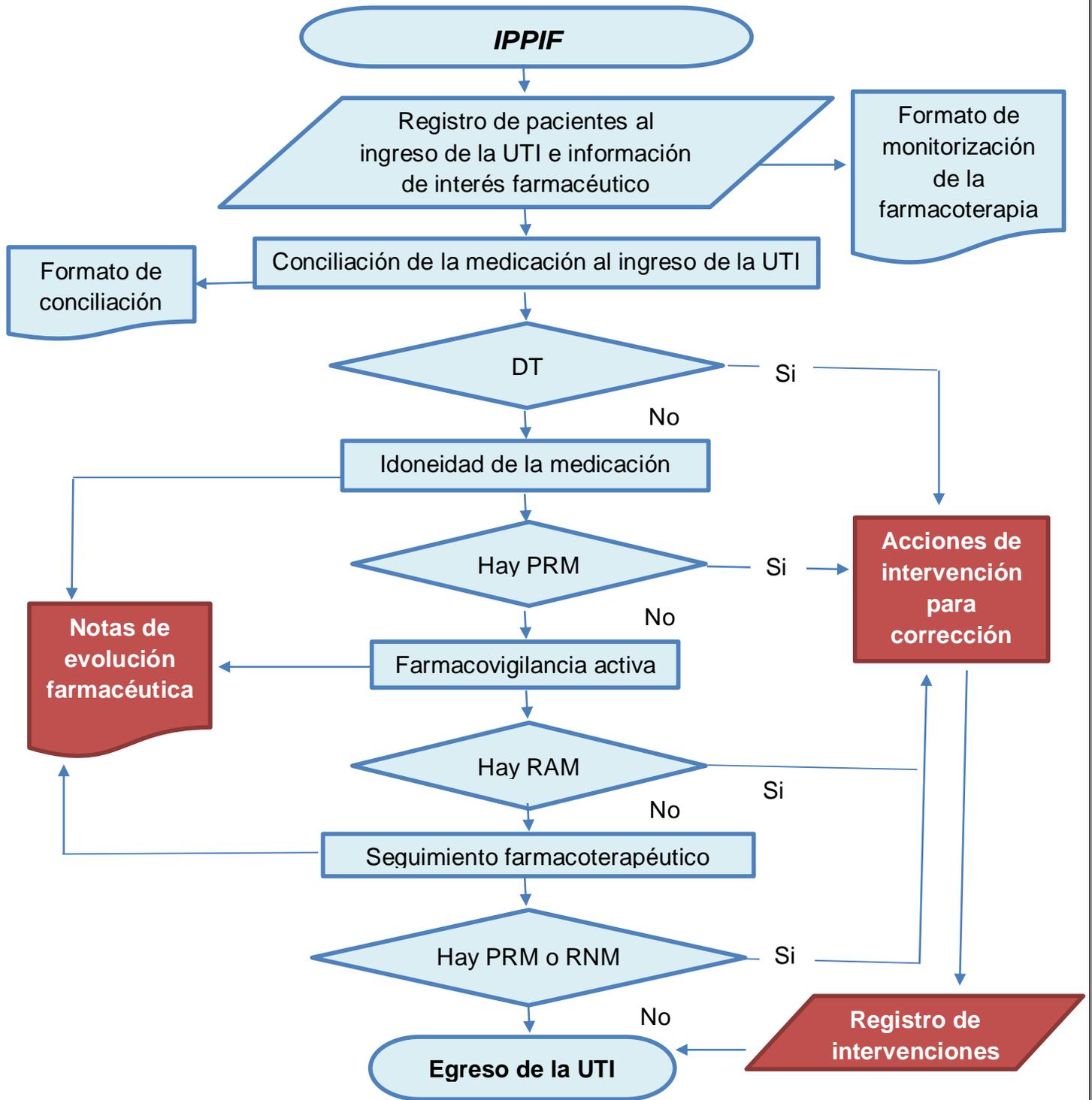


Figura 4. Procedimientos generales del IPPIF

- 3) Clasificación de PRM. Para el análisis de idoneidad de la medicación, se aplicó la evaluación de los 10 correctos de la medicación [30]. Se clasificaron los PRM de acuerdo con el criterio de Ruiz-Jarabo y el sistema de medicación [31, 32], (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de los PRM

PRM asociados a:	Tipo de PRM
<i>La prescripción y validación</i>	<i>Sobredosificación, contraindicaciones en la medicación, medicamentos erróneos, duración de tratamiento inadecuada e infradosificación</i>
<i>La preparación de medicamentos</i>	<i>Diluciones inadecuadas e incompatibilidades en solución</i>
<i>La administración de medicamentos</i>	<i>Incompatibilidad en vía, omisiones, cambios de intervalo, vía y tiempos inadecuados</i>
<i>La falta de seguimiento</i>	<i>DT, IM, RAM, y Seguridad (hipoalbuminemia y sobrecarga)</i>

- 4) Clasificación de IM. Se consultaron las IM en bases de datos tales como Micromedex, Medscape y Uptodate [33-35], y se clasificaron acorde con los criterios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [36], (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación de las IM

IM por:	Descripción
<i>Efecto</i>	<i>Beneficioso: la interacción tiene efectos benéficos a la salud para el paciente. Perjudicial: la interacción perjudica la salud del paciente disminuyendo su efectividad.</i>
<i>Gravedad</i>	<i>Contraindicada: alta probabilidad de reacciones adversas graves que pueden causar la muerte; es necesaria la atención médica. Mayor: requiere de intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves. Moderada: agrava la condición del paciente y/o requiere una alteración en la terapia. Menor: efectos clínicos limitados, en general no requieren atención médica.</i>
<i>Mecanismo farmacológico</i>	<i>Farmacocinético: a nivel de absorción, distribución, metabolismos y eliminación. Farmacodinámico: antagonismo parcial o total, y sinergismos de adición o potenciación.</i>

- 5) Criterios de uso adecuado de medicamentos. Para determinar si un medicamento era el óptimo para la farmacoterapia de un paciente, se establecieron criterios de selección adecuada, posología correcta y ausencia de contraindicación en la medicación para todos los grupos terapéuticos (cuadro 4). En el caso de los antibióticos se consultó la guía Sanford 2020 [37] para corroborar la información. Para los pacientes geriátricos se tomaron además los criterios de Beers y de STOPP/STAR para el uso apropiado de medicamentos en estos pacientes [38].

Cuadro 4. Criterios de uso adecuado de medicamentos

Criterio	Descripción
<i>Selección adecuada</i>	<i>El medicamento seleccionado está indicado para la afección presente acorde a las características individuales y clínicas del paciente. Comparación con las guías de práctica clínica de la Secretaria de Salud (GPCSS), bases de datos [33-35] y medicina basada en evidencia (MBE).</i>
<i>Posología correcta</i>	<i>La dosis, intervalo, duración y vía de administración es adecuada para el peso, edad, comorbilidad etc. del paciente y la afección tratada.</i>
<i>Ausencia de contraindicación en la medicación</i>	<i>El tratamiento seleccionado no está contraindicado con otro fármaco prescrito, o condición específica del paciente (ejemplo: Enfermedad renal crónica, cirrosis hepática etc.).</i>

- 6) Preparación y administración de medicamentos. Se consideró como una preparación adecuada aquella cuya dilución y/o reconstitución, estabilidad, compatibilidad y almacenamiento sigue las indicaciones descritas en Handbook on Injectable Drugs [39], en las guías de preparación de medicamentos de la SEFH [40] y en Micromedex [33].
- 7) Registro y clasificación de RAM. Se desarrolló el procedimiento de Farmacovigilancia activa en la UTI.
- a) Registro de la incidencia de las RAM, desde el ingreso hasta el egreso de los pacientes en la UTI.

- b) Clasificación de las RAM según la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2016 de acuerdo con su gravedad, grado de información y probabilidad [41].
- c) Aplicación del algoritmo de Naranja para determinar la probabilidad de la RAM [42].

8) Intervención Farmacéutica. El seguimiento farmacoterapéutico se realizó diariamente a los pacientes desde su ingreso hasta su egreso de la UTI. El cuadro 5 muestra las principales acciones de intervención realizadas al detectar un PRM.

Cuadro 5. Principales acciones de intervención realizadas ante PRM

PRM detectado	Acción de intervención
DT	<i>Notificación al personal médico sobre información faltante de los pacientes durante la entrevista. Notificación de las IM derivadas del servicio anterior y sugerencia de la suspensión o no del tratamiento. Notificación de las DT al personal de enfermería.</i>
Posología incorrecta	<i>Estimación de dosis acordes con la MBE, GPCSS, considerando el peso total, ideal o ajustado de dosificación [43], características fisicoquímicas del fármaco descritas en DrugBank [44], y farmacocinética reportada en las bases de datos [33-35]. Notificación de sobredosificaciones debidas a deficiencia en la función renal de cada paciente y los posible RNM. Seguimiento de parámetros como creatininas y escala Acute Kidney Injury. Pautas terapéuticas consultadas en la guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal de la Sociedad Española de Nefrología, bases de datos, MBE y GPCSS [33-35, 45]. Seguimiento de evolución clínica de los pacientes con los cambios de sugeridos. La recomendación se dio de manera escrita mediante notas de evolución farmacéutica [Anexo 3].</i>
Uso inadecuado de los medicamentos	<i>Recomendación de medicamentos más idóneos con base al stock del hospital y que cumplieran con los criterios descritos en el cuadro 4. Breve explicación al personal médico sobre los beneficios del cambio de farmacoterapia.</i>
IM	<i>Propuesta de cambio de farmacoterapia si el riesgo de la concomitancia entre los fármacos interactuantes es mayor al beneficio. Informar de forma inmediata al personal médico acerca de contraindicaciones de la medicación y sugerir la suspensión del tratamiento por dicho motivo.</i>
Problema con la preparación	<i>Informar a la jefatura de enfermería sobre las incompatibilidades en el sitio de inyección y sugerir cambio de vía. Comunicación al personal sobre las</i>

<i>de medicamentos</i>	<i>características fisicoquímicas de los medicamentos, el tiempo de almacenamiento y su estabilidad.</i>
<i>RAM</i>	<i>Recomendación de suspender el tratamiento ante una RAM grave, en caso necesario. Seguimiento de los pacientes con RAM evitando re-administración del medicamento sospechoso o fármacos con moléculas de estructura química parecida.</i>

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer su distribución. Se realizaron comparaciones estadísticas entre los grupos de pacientes en la etapa observacional de PIF y el grupo de pacientes en la etapa de intervención IPPIF mediante la prueba de U de Mann-Whitney tanto para las variables continuas como para aquellas que no siguieron una distribución normal: días de estancia en la UTI, edad, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II), y número de PRM e IM. La prueba de Chi cuadrada se aplicó para variables categóricas: tipos de PRM, medicamentos, tipo de IM, etc. En tanto que la prueba exacta de Fisher fue aplicada en variables cuya frecuencia esperada fue <5 tales como: infradosificación y sobredosificación en pacientes con fallo renal. Para estimar el Riesgo Relativo (RR), se tomó el criterio de Pagano y Gauvreau (2000) y Deeks y Higgins (2010) [46,47] en el caso de valor de cero. Para variables que clínicamente no fue posible medir el efecto se estimó la probabilidad OR. Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El presente protocolo fue aprobado con el registro 62-19 por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del HCIMP [Anexo 4]. Para la realización de este estudio se respetaron los principios científicos, éticos y regulatorios nacionales e internacionales [48].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se registró un total de 118 pacientes, 66 pacientes en la primera etapa PIF y 52 en la tercera etapa IPPIF. El cuadro 6, muestra las características de los pacientes incluidos durante el desarrollo del estudio.

De acuerdo con los datos de sexo, edad, diagnóstico, comorbilidades y los resultados de la escala APACHE II, las características y la gravedad de los participantes en ambas etapas fue comparable, ya que no se encontró diferencia entre ellos ($p > 0.05$). Por el contrario, fue factible demostrar reducción en los días de estancia hospitalaria con respecto a la atención habitual ($p 0.04^*$). Este último resultado se logró a través de la intervención farmacéutica, la cual según otros autores ha demostrado su utilidad en las UTI al brindar mayor seguridad y eficacia al tratamiento farmacológico de los pacientes críticamente enfermos [10].

Cuadro 6. Características los pacientes en la UTI en las etapas del estudio

Característica	PIF n: 66	IPPIF n: 52	p
<i>Hombres [n (%)]</i>	46 (69.7%)	33 (63.46%)	0.47 ^A
<i>Mujeres [n (%)]</i>	20 (30.30%)	19 (36.54%)	0.47 ^A
<i>Edad [mediana (rango)]</i>	35 (18-79)	40 (18-69)	0.75 ^B
Gravedad			
<i>APACHE II [mediana (rango)]</i>	15 (4-90)	15 (4-55)	0.06 ^B
Diagnóstico			
<i>Traumatismo craneoencefálico [n (%)]</i>	22 (33.33%)	15 (28.85%)	0.067 ^C
<i>Neumopatía [n (%)]</i>	14 (21.21%)	6 (11.54%)	
<i>Heridos por arma de fuego y/o blanca [n (%)]</i>	8 (12.12%)	2 (3.85%)	
<i>Choque séptico [n (%)]</i>	4 (6.06%)	5 (9.62%)	
<i>Puerperio patológico [n (%)]</i>	4 (6.06%)	6 (11.54%)	
<i>Cetoacidosis diabética [n (%)]</i>	4 (6.06%)	3 (5.77%)	
<i>Absceso hepático [n (%)]</i>	2 (3.03%)	1 (1.92%)	
<i>Perforación intestinal [n (%)]</i>	2 (3.03%)	0 (0.0%)	
<i>Intento suicidas [n (%)]</i>	0 (0.0%)	2 (3.85%)	
<i>Epilepsia [n (%)]</i>	1 (1.52%)	2 (3.85%)	
<i>Absceso cervical [n (%)]</i>	0 (0.0%)	2 (3.85%)	
<i>Nefropatía diabética [n (%)]</i>	0 (0.0%)	2 (3.85%)	

<i>Enfermedad vascular cerebral [n (%)]</i>	3 (4.55%)	0 (0.0%)	
<i>Otros [n (%)]</i>	2 (3.03%)	6 (11.54%)	
Comorbilidades			0.07 ^C
<i>Toxicomanías [n (%)]</i>	25 (37.88%)	9 (17.31%)	
<i>Metabólicas y cardiovasculares [n (%)]</i>	18 (27.27%)	18 (34.62%)	
<i>Neurológicas [n (%)]</i>	3 (4.55%)	1 (1.92%)	
<i>Respiratorias [n (%)]</i>	2 (3.03%)	2 (3.85%)	
<i>Inmunológicas [n (%)]</i>	3 (4.55%)	1 (1.92%)	
<i>Otros [n (%)]</i>	4 (6.06%)	2 (3.85%)	
<i>Sin comorbilidades</i>	11 (16.67%)	19 (36.54%)	
<i>Días de estancia en la UTI [mediana (rango)]</i>	5 (1-49)	3.5 (1-18)	0.04 ^{B*}
<i>Mortalidad [n (%)]</i>	7(10.61%)	1(1.92%)	0.07 ^C

A: Chi cuadrada para 2 grupos independientes

B: U Mann whitney para 2 grupos independientes

C: Prueba exacta de Fisher

* $p < 0.05$

Se registró mortalidad más baja tras la intervención farmacéutica dado que una de las funciones del farmacéutico es contribuir a mejorar la calidad de atención en los pacientes críticos; aun cuando estadísticamente la comparación no es significativa, otros autores han citado reducciones en la misma magnitud, desde 8.1% a 2.5% [49].

Por el hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes (diagnósticos y comorbilidades) y su gravedad (APACHE II) entre las dos etapas, puede considerarse que la intervención realizada en la etapa IPPIF contribuyó a la reducción de la mortalidad y la disminución significativa de los tiempos de estancia hospitalaria en la UTI.

Con relación a la etapa IPPIF, se redujo la cifra de PRM de los pacientes en la UTI en comparación con la etapa observacional de PIF. (cuadro 7). Los resultados señalan reducción de los valores de la mediana de PRM de 5 a 1 ($p < 0.0001^{**}$), lo que a su vez

implicó la disminución de medicamentos (aquellos que fueron innecesarios, contraindicados, etc.) así como la menor probabilidad de presentar IM.

Cuadro 7. Comparación de PRM e IM en las etapas del estudio

Característica	PIF n: 66	IPPIF n:52	p
Número de PRM durante la estancia en la UTI por paciente [mediana (rango)]	5 (1-12)	1 (0-3)	0.0001 ^{B***}
Número de IM durante la estancia en la UTI por paciente [mediana (rango)]	7 (0-17)	1 (0-5)	0.0001 ^{B***}

B: U Mann Whitney para 2 grupos independientes

*** $p < 0.001$

En este estudio se redujo de manera significativa el número de IM ya que disminuyó la mediana de 7 a 1 ($p < 0.0001^{***}$). Estos resultados concuerdan con el reporte de Rivkin A., *et al* (2011), los cuales brindaron intervención farmacéutica para reducir las IM en pacientes de la UTI, mecanismo que permitió la disminución de su incidencia desde 23.3 a 5.9 por cada 1000 prescripciones, mientras que la tasa de mortalidad descendió de 29.5% a 13.9% [9].

Para que un programa de intervención cumpla con el objetivo de mejorar las condiciones de medicación de los pacientes, se requiere un grado de aceptación mayor 50% por parte del personal médico y de enfermería [50]. En el presente estudio, de un total de 68 intervenciones farmacéuticas realizadas en la etapa de IPPIF, se aceptaron 60 (88.24%) (cuadro 8).

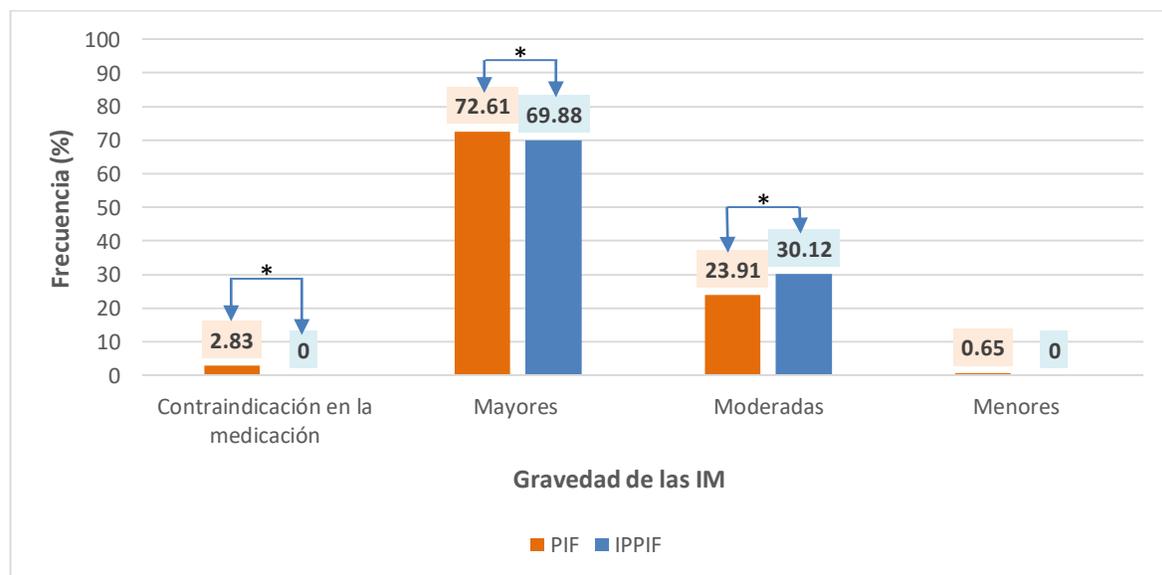
Cuadro 8. Tipos de Intervenciones realizadas en el estudio

Tipo de PRM	Tipo de recomendación	Número
<i>Contraindicación en la medicación</i>	<i>Suspensión de medicamento y/o intercambio de fármaco más adecuado</i>	3
<i>Medicamento innecesario</i>	<i>Suspensión de medicamento</i>	6
<i>Vía inadecuada</i>	<i>Cambio de vía, o de forma farmacéutica</i>	3
<i>IM</i>	<i>Cambio de intervalos y de horarios de administración, y monitoreo de parámetros clínicos inherentes a las interacciones</i>	10
<i>Incompatibilidades en vía central</i>	<i>Cambio de horarios de administración</i>	3
<i>Sobredosificación</i>	<i>Disminución de dosis de acuerdo con las características de cada paciente</i>	4
<i>Seguridad</i>	<i>Cambios en la nutrición enteral y administración de proteína</i>	5
<i>DT</i>	<i>Evitar la duplicidad de medicación y comunicar la información faltante de los pacientes</i>	6
<i>Tiempo de administración inadecuado</i>	<i>Tiempo adecuado de administración según medicina basada en evidencias</i>	1
<i>Infradosificación</i>	<i>Aumento de dosis de acuerdo a las características de cada paciente</i>	4
<i>RAM</i>	<i>Suspensión y/o monitoreo de parámetros de la RAM</i>	7
<i>Errores de transcripción</i>	<i>Corrección de la redacción</i>	2
<i>Medicamento inadecuado</i>	<i>Cambios de farmacoterapia de acuerdo con las necesidades de cada paciente</i>	6
<i>Intervalo de administración inadecuados</i>	<i>Los intervalos manejados por la medicina basada en evidencia</i>	3
	<i>Total</i>	68

La aceptación y puesta en práctica de la etapa IPPIF logró además una reducción en el porcentaje de pacientes que presentaron IM, de 96.97% a 65.38% (p 0.001**). Este resultado se puede atribuir a la participación de un profesional farmacéutico enfocado a la realización de funciones clínicas para hacer más segura la medicación. A través de una revisión sistemática sobre las aportaciones que brinda un farmacéutico clínico en los pacientes poli-medicados publicada por Chumney E.C. *et al*, en 2006, se

destacó la reducción de IM y con ello las RAM, además de demostrar ahorros importantes en los costos de atención a la salud [51].

Otro aspecto importante por considerar en la seguridad de la medicación en los pacientes de la UTI, fue el tipo de gravedad y mecanismo de interacción entre los medicamentos. La figura 5, representa las IM identificadas y muestra una reducción total de las contraindicaciones en la medicación con una disminución de 2.83% a 0% en la etapa de IPPIF ($p < 0.02^*$).



* $p < 0.05$

Figura 5. Comparación de la gravedad de las IM en la UTI en las etapas del estudio

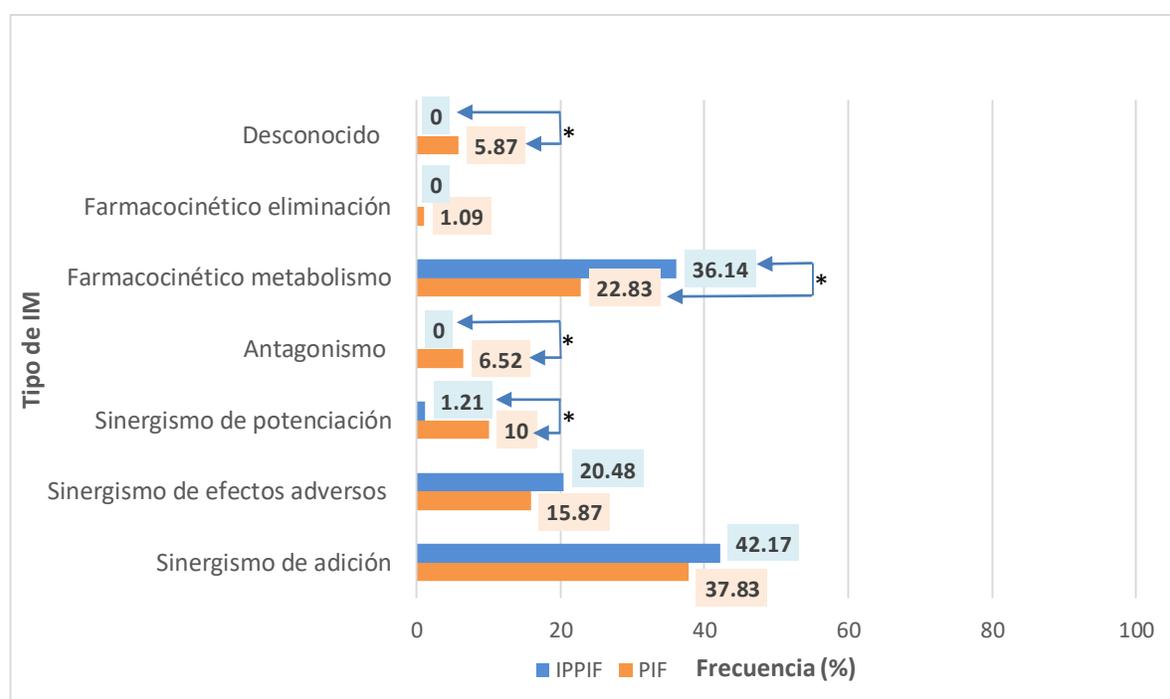
Aunque el objetivo de la seguridad es disminuir la intensidad de una IM, hay combinaciones medicamentosas que son necesarias; sin embargo, es posible aplicar estrategias para contrarrestar sus efectos no deseados a través de cambios de horario, empleo de otras formas farmacéuticas, etc. En la etapa IPPIF se observó disminución en el porcentaje de IM de gravedad mayor, con reducción de 72.61% a 69.88% en comparación con la etapa de PIF (p 0.04*), mientras que se notó un aumento en las IM moderadas, de 23.91% a 30.12% (p 0.04*), esto se explica al tomar la estrategia de disminuir la intensidad de interacción, es decir, pasar las IM de mayores a moderadas. Para un paciente crítico la disminución de la intensidad de las interacciones es crucial en cuanto a la relación beneficio-riesgo asociado a la salud [52].

Es de esperarse que la reducción total de las contraindicaciones y de la intensidad de interacción, contribuya a la adecuada evolución clínica de los pacientes y con ello, se registre una reducción en los tiempos de estancia hospitalaria. En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en la UTI de un hospital de Brasil, los pacientes que presentaban IM respecto a los que no las presentaban, tenían en promedio 7 días más de estancia en la UTI (p 0.01) [53]. El presente estudio concuerda con dichos resultados, ya que, al reducir la gravedad de las IM en pacientes, éstos registraron menor estancia en esa área de hospitalización. Otro estudio realizado en 2018 determinó que la gravedad de las IM en pacientes inmunocomprometidos de la UTI, deriva en eventos adversos desde 9% hasta 26% [54], sin embargo, con la vigilancia de un fármaco, estos eventos son posiblemente prevenibles y permiten al staff médico actuar favorablemente en el cuidado del paciente.

Con relación al mecanismo de IM, el sinergismo de adición fue el de mayor frecuencia en la UTI en ambas etapas (figura 6). A través de este estudio, se logró disminuir en su totalidad las interacciones farmacodinámicas de antagonismo de 6.52% a 0% (p 0.02*) en la etapa de IPPIF. En caso de producirse antagonismo, se debe valorar si el beneficio del medicamento antagonista supera el riesgo de disminuir la efectividad

de otro y, en dado caso, la intercambiabilidad terapéutica es la opción empleada para evitar los riesgos [50]. La potenciación pasó de 10% a 1.2% en la etapa IPPIF (p 0.04*) al prevenir los medicamentos innecesarios.

Desde el punto de vista farmacocinético, la elección de medicamentos que no sean inductores o inhibidores de metabolismo es una estrategia complicada en el ámbito clínico. Muchos medicamentos de este tipo son imprescindibles para mantener la sedo-analgesia en los pacientes críticos, por ello se encontraron diferencias estadísticas en el análisis, sin embargo, el número de IM por paciente disminuyó, atenuando el riesgo.



*p<0.05

Figura 6. Comparación del tipo de mecanismo de IM en la UTI en las etapas del estudio

En una UTI las IM que aumentan la sedación, los riesgos de depresión respiratoria y los desórdenes hidroelectrolíticos son las más frecuentes [55], aunque también se han registrado aquellas que pueden generar riesgo de hipotensión, bradicardia, incrementos de intervalo QT, etc. [56]. Se obtuvieron resultados similares en este estudio, ya que el efecto de sedo-analgesia estuvo presente en la mayoría de los pacientes críticos. El Anexo 5, muestra la descripción de las 30 principales IM en cada fase del estudio, en los que destaca el riesgo de depresión respiratoria y de hipotensión.

En cuanto al número de medicamentos prescritos por paciente en cada etapa no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.075$) entre ellas (cuadro 9). Lo anterior puede indicar que la reducción de la gravedad, el número de interacciones, y el número de pacientes que presentaron IM, es producto de la intervención realizada.

Cuadro 9. Número de medicamentos por pacientes durante su estancia en la UTI

Número de medicamentos por cada paciente durante su estancia en la UTI	PIF n: 66	IPPIF n:52	p
1 a 6 [n (%)]	2 (3.03%)	3 (5.77%)	0.075 ^A
7 a 10 [n (%)]	17 (25.76%)	17 (32.69%)	
11 a 15 [n (%)]	20 (30.30%)	22 (19.23%)	
>15 [n (%)]	27(40.91%)	10 (19.23%)	

A: Chi cuadrada para 2 grupos independientes

Por lo que respecta a la etapa IPPIF en la UTI, diversos autores han reportado la reducción de la incidencia de PRM, así como su prevención en términos de costos directos [21-23]. En dichos estudios se observó que la cantidad de medicamentos e

insumos empleados disminuyeron en la atención farmacéutica, lo que representó importantes ahorros para el paciente y la institución sanitaria.

Es importante destacar que en la etapa IPPIF disminuyó el porcentaje de pacientes con 11 a 15 y >15 medicamentos prescritos. Así mismo, el mayor porcentaje en la etapa IPPIF se observó en aquellos pacientes que tenían indicados de 7 a 10 medicamentos (32.69%), mientras que, en la etapa de PIF, el mayor porcentaje lo tuvo el grupo de pacientes con >15 medicamentos.

Por otro lado, en la etapa PIF, en 66 pacientes se prescribieron 883 medicamentos en total, o sea, 13 medicamentos/paciente en promedio, mientras que, en la fase de intervención, en 52 pacientes se prescribieron 573 medicamentos en total, lo que significa en promedio 10 medicamentos/paciente. La disminución en el número de medicamentos por paciente en la etapa de IPPIF si bien no demostró resultados significativos estadísticamente, a nivel institucional sin duda, implica la necesidad de analizar los gastos económicos asociados para valorar la necesidad de incluir un profesional farmacéutico en actividades clínicas.

Varios estudios sostienen que brindar seguimiento farmacoterapéutico por parte de un farmacéutico optimiza la seguridad y eficacia del tratamiento de diversas patologías infecciosas, metabólicas, cardiovasculares, etc. [57,58]. En el cuadro 10, se indican los resultados de la IPPIF vistos como una medida de protección contra los riesgos asociados a presentar PRM.

Cuadro 10. Asociación estadística entre PRM, RAM, IM y DT en las etapas del estudio

Pacientes con:	PIF n: 66	IPPIF n:52			IC 95%		p
			X²	RR	Lím. inf.	Lím. sup.	
<i>PRM [n (%)]</i>	66 (100%)	37(71.15%)	21.81	0.71	0.59	0.84	<i>0.0001***</i>
<i>RAM [n (%)]</i>	29 (43.93%)	7 (13.46%)	12.74	0.31	0.15	0.64	<i>0.001**</i>
<i>IM [n (%)]</i>	64 (96.97%)	34 (65.38%)	20.61	0.67	0.55	0.83	<i>0.001**</i>
<i>DT [n (%)]</i>	34 (51.51%)	6 (11.53%)	20.74	0.22	0.11	0.50	<i>0.0002***</i>

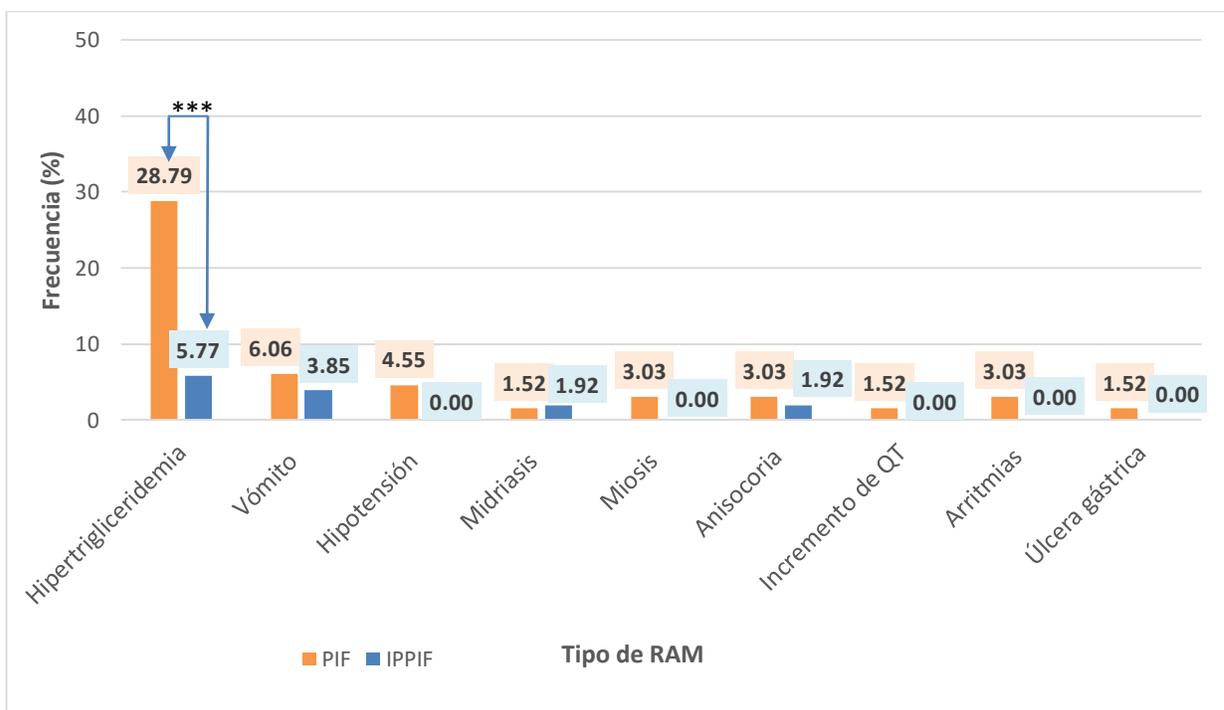
***p < 0.01*

****p < 0.001*

El número de pacientes con algún PRM durante su estancia en la UTI, se redujo de 100% a 71.15% con RR<1; es decir, al realizar intervención brinda protección a los pacientes de presentar PRM. Lo anterior indica una disminución del 29% de riesgo de presentar un problema de medicación si un farmacéutico realiza intervención, en comparación a una atención habitual.

Adicionalmente, se muestra la disminución de riesgo para presentar una RAM en la UTI (p 0.001**) ya que el porcentaje de pacientes que las presentaron disminuyó de 43.93% a 13.46%, con un RR<1. Lo anterior significa que un proceso de atención farmacéutica integral, incluyendo herramientas como la idoneidad de la medicación, el seguimiento farmacoterapéutico, la conciliación de la medicación y la farmacovigilancia, reduce el riesgo a los pacientes de presentar RAM. En un estudio de intervención farmacéutica en un hospital holandés, la proporción de pacientes con una probabilidad de presentar RAM al ingreso en la UTI se redujo de 34.8% a 8.0% (OR_{adj.} 0.13 [IC95% 0.07–0.24]), lo que demostró, al igual que el presente estudio, que la intervención farmacéutica mejora la calidad de atención en el paciente [17].

La figura 7 contiene las RAM identificadas en el estudio actual. Los riesgos de ulceración gástrica, las arritmias, los incrementos de intervalos QT, la miosis y la hipotensión, se lograron reducir en la etapa IPPIF.



*** $p < 0.001$

Figura 7. Comparación de los tipos de RAM presentados en los pacientes de la UTI en las etapas del estudio

Al prevenir la sobredosificación en los pacientes en la intervención, las RAM dosis-dependiente, se presentaron con menor frecuencia. Las RAM tiempo-dependiente se lograron prevenir, cuidando que los medicamentos tuvieran la duración de tratamiento más adecuada como en el caso de la hipertrigliceridemia relacionada al uso de propofol con una reducción de 28.79% a 5.77% en la etapa IPPIF (p 0.0001***). Las RAM dosis-independiente frecuentes tales como vómito o náuseas debidas principalmente a opioides, son más complicadas de prevenir, pero son predecibles. Por tal motivo, se dio seguimiento a los pacientes en tratamiento con este grupo terapéutico. Si bien estadísticamente no hay diferencia significativa clínicamente, la relevancia de disminuir la probabilidad de presentar RAM en la UTI es indicativo de una terapia más segura para el paciente. Los principales fármacos asociados a las RAM en ambas etapas fueron el propofol, midazolam, tramadol y buprenorfina. Todas las RAM fueron del tipo probable con un grado de información 2 y en su mayoría fueron moderadas.

De manera específica, para los pacientes en tratamiento con propofol que desarrollaron hipertrigliceridemia, se obtuvo un RR de 0.21. Lo anterior indica una reducción de 79% del riesgo de presentar esta RAM cuando un farmacéutico interviene en su medicación (cuadro 11). Esta situación sin duda contribuyó a la reducción de los tiempos de estancia hospitalaria, ya que, en un estudio realizado en 2010 en Estados Unidos se determinó que en aquellos pacientes en tratamiento con propofol y que presentaron hipertrigliceridemia tenían mayor duración en la UTI, con una mediana (rango) de 3.7 (1 a 16) días, respecto a los que no presentaron la RAM cuya mediana fue de 2.1 (1 a 12) días (p 0.04) [59].

Cuadro 11. Asociación estadística del tratamiento con propofol e hipertrigliceridemia

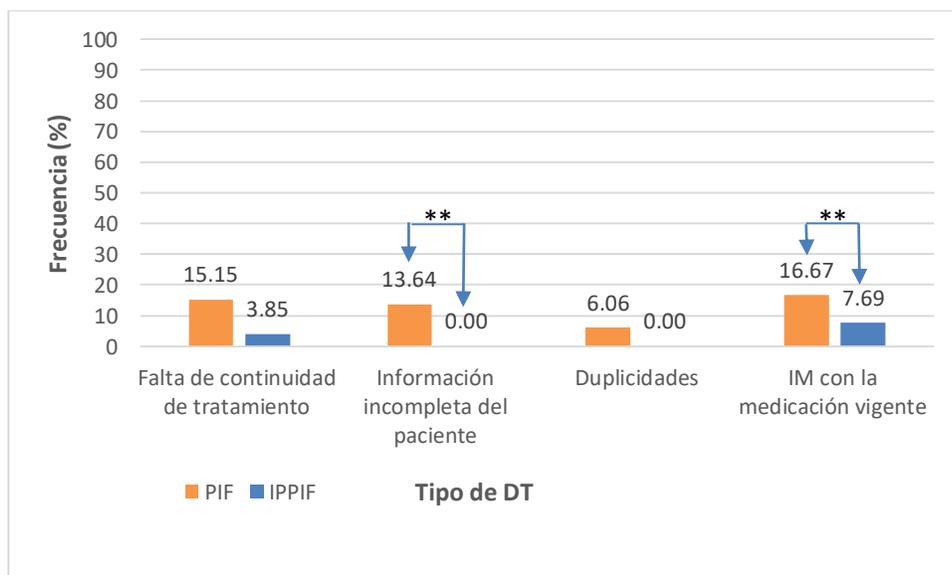
Variables	PIF n:44	IPPIF n:32			IC 95%		p
			X²	RR	Lím .inf.	Lím. sup.	
<i>Pacientes que presentaron hipertrigliceridemia [n (%)]</i>	19 (43.18%)	3 (9.37%)	10.29	0.21	0.07	0.67	0.0001***

*** $p < 0.001$

La etapa PPIF permitió conocer los puntos críticos de mejora a atender en la fase de intervención. Por ejemplo, en la etapa observacional de PIF, se estimó un RR de 5.9 [IC 95% 2.35 a 14.87] lo que se traduce como casi 6 veces más el riesgo de presentar hipertrigliceridemia asociada a propofol, cuando el paciente tiene más de 3 días de administración con este sedante. Dado que la principal RAM que se presentó en la UTI fue la hipertrigliceridemia, se propuso monitorear los triglicéridos cada 3 días y/o alternar la sedación con otros fármacos, tales como benzodiazepinas. Esta intervención dio como resultado la reducción de la hipertrigliceridemia en los pacientes en la etapa de IPPIF.

Dado que la conciliación de la medicación es una actividad que incide en la prevención de EM, como se indica en el cuadro 10, se disminuyó el riesgo a presentar DT en la UTI ($p < 0.0002^{***}$). Un estudio en la UTI de un hospital holandés reportó que el proceso de conciliación de la medicación a cargo de un farmacéutico clínico, logró reducir el 45.1% de pacientes con más de una DT en el ingreso, a 14.6% (OR_{adj.} 0.18 [IC95% 0.11 a 0.30]) y después del alta hospitalaria de 73.9% al 41.2% (OR_{adj.} 0.24 [IC95% 0.15 a 0.37]) [16].

La figura 8 muestra que las discrepancias de información incompleta del paciente e IM con la medicación vigente se lograron prevenir en la etapa IPPIF (p 0.004** y p 0.002**, respectivamente), cumpliendo con el objetivo de seguridad y concordancia de información en el traslado de un paciente de un servicio a otro. La falta de continuidad del tratamiento y las duplicidades también se redujeron en la etapa IPPIF, aunque la diferencia no es significativa, sin embargo, al prevenir duplicidades terapéuticas en la UTI se evitaron posibles RNM. En la etapa de PIF se determinó que las duplicidades pueden conducir a desencadenar una RAM dosis- dependiente, lo que conduciría a un RNM [53].



** $p < 0.01$

Figura 8. Comparación del tipo de DT presentadas por los pacientes en la UTI en las etapas del estudio

Algunas situaciones relevantes durante las entrevistas del proceso de conciliación fue encontrar familiares directos de los pacientes que desconocían las enfermedades crónicas de éste. También fue posible identificar baja adherencia al tratamiento crónico y falta de información sobre cómo almacenar, tomar o discontinuar los tratamientos farmacológicos. De igual manera, se reconoce que el consumo de gran variedad de remedios herbales simultáneamente con la medicación, hace evidente la necesidad de contar con farmacéuticos brindando atención hospitalaria.

En el cuadro 12 se puede observar la reducción de los pacientes que presentaron contraindicaciones en la medicación, de 21.21% a 0.0% en la etapa IPPIF, con un RR<1. Esto significa que proporcionar intervención farmacéutica en la UTI beneficia al paciente para no presentar este PRM, ya que ningún paciente presentó algún tipo de contraindicación en esta etapa. En cuanto se detectaba este PRM, se intervenía para evitarlo, ya que los fármacos que están contraindicados para su uso simultáneo son de alta relevancia clínica y tienen alta probabilidad de provocar RAM graves que pueden causar inclusive la muerte [60].

Cuadro 12. Asociación estadística de los pacientes que presentaron contraindicaciones, PRM de seguridad e infradosificaciones en la UTI.

Pacientes que presentaron:	PIF n:66	IPPIF n:52	X²	RR	IC 95%		p
					Lím. .inf.	Lím. sup.	
<i>Contraindicaciones [n (%)]</i>	14 (21.21%)	0 (0.00%)	12.51	0.043	0.002	0.71	0.02*
<i>PRM de seguridad [n (%)]</i>	29 (43.93%)	3 (5.76%)	21.44	0.13	0.042	0.40	0.004**
<i>Infradosificación [n (%)]</i>	10 (15.15%)	1 (1.92%)	Fisher 0.02	OR 0.11	0.014	0.88	0.04*

*p < 0.05

**p < 0.01

Las contraindicaciones en la medicación son un riesgo potencial de seguridad que adquiere mayor importancia en un paciente crítico. Los cambios fisiopatológicos en estos pacientes pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de volumen de distribución (Vd), tiempo de vida media de eliminación, la concentración máxima o el aclaramiento, entre otros [61], haciendo más relevante una contraindicación.

La infradosificación en pacientes críticos puede llegar a ser más relevante aunado a que en estos pacientes se han reportado algunos fármacos que presentan Vd aumentado [62], lo cual implicaría reducción en sus concentraciones plasmáticas y afectación del efecto farmacológico. Al realizar la revisión exhaustiva de la farmacoterapia, se estimó un factor OR de 0.11, lo que implica una reducción del 89% de probabilidad a presentar este PRM en los pacientes que reciben intervención farmacéutica. De esta manera, se contribuye a conseguir el efecto farmacológico de los medicamentos administrados en la UTI.

En otros estudios, la incidencia de errores de prescripción reportada durante el período de intervención, es significativamente menor en comparación al período de referencia: 62.5 por 1000 días de pacientes monitoreados versus 190.5 por 1000 días de pacientes monitoreados, respectivamente (p 0.001) en una UTI holandesa [63]. Los problemas de seguridad como la hipoalbuminemia y la sobrecarga hídrica también disminuyeron en la etapa de IPPIF (datos no mostrados).

En el cuadro 13 se indica la reducción del riesgo de presentar sobredosis en un 88% al realizar intervención farmacéutica si el paciente presenta falla renal. Un fármaco que se aclare mayormente por esa vía en un paciente crítico con una disminución significativa en la tasa de filtración glomerular tiene alta probabilidad de acumularse en sangre y tejidos con el riesgo de desarrollar un RNM, específicamente RAM tipo dosis-dependiente. Situaciones de este tipo se lograron detectar gracias a la etapa observacional en la cual se identificó que aquellos pacientes con algún tipo de fallo renal (lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, etc.) tenían un RR 8.8, IC95%

[3.427-23.00] veces más el riesgo a presentar sobredosificaciones, respecto a los pacientes sin el problema renal. Por esta razón en la etapa de IPPIF, se procuró destinar especial cuidado en dichos pacientes.

Cuadro 13. Asociación estadística de fallo renal y el riesgo de sobredosificación

<i>Variables</i>	<i>PIF n:23</i>	<i>IPPIF n:10</i>			<i>IC 95%</i>		<i>p</i>
			<i>Fisher</i>	<i>RR</i>	<i>Lím. inf.</i>	<i>Lím. sup.</i>	
<i>Pacientes con fallo renal que presentaron sobredosificación [n (%)]</i>	19 (82.60%)	1 (10.0%)	0.002	0.12	0.02	0.78	0.02*

* $p < 0.05$

Los tipos de PRM detectados en este estudio según el sistema de medicación se indican en el cuadro 14. Los pacientes que presentaron PRM asociados a la prescripción y validación de la prescripción disminuyeron de 30.3% a 7.69% en la etapa IPPIF, con un $RR < 1$, es decir, al aplicar la intervención farmacéutica se protege a los pacientes de una prescripción inadecuada previniendo sobredosificaciones, contraindicaciones, medicamentos innecesarios e inadecuados, etc. Otros autores han señalado la reducción significativa ($p < 0.001$) en la incidencia de errores de prescripción potencialmente dañinos, de errores de dosis, de medicamentos inadecuados y de duplicidades cuando se actuaba mediante atención farmacéutica [12, 63].

Cuadro 14. Asociación estadística entre los tipos de PRM en las fases del estudio

Pacientes que presentaron PRM asociados a:	PIF n:66	IPPIF n:52	X²	RR	IC 95%		p
					Lím. inf.	Lím. sup.	
<i>La prescripción y validación [n (%)]</i>	20 (30.3%)	4 (7.69%)	9.17	0.25	0.09	0.69	0.007* *
<i>La preparación de medicamentos [n (%)]</i>	12 (18.18%)	0 (0.0%)	10.52	0.05	0.003	0.83	0.036* *
<i>La administración de medicamentos [n (%)]</i>	41 (62.12%)	1 (1.92%)	45.97	0.03	0.004	0.21	0.0005 ***
<i>La falta de seguimiento [n (%)]</i>	65 (98.48%)	36 (69.23%)	20.18	0.70	0.58	0.84	0.0002 ***

**p < 0.01

***p < 0.001

En cuanto a los PRM asociados a la preparación de los medicamentos, en el presente trabajo se redujeron los errores de 18.18% a 0% con un RR de 0.05, esto significa que se disminuyó 95% el riesgo a preparar inadecuadamente los medicamentos; la mayoría de las intervenciones realizadas fueron relacionadas a la estabilidad y compatibilidad de la preparación farmacéutica. Este tipo de errores deben tenerse en cuenta para diseñar acciones inmediatas de prevención para evitar RNM. En un estudio español se estimó que 4.4% de los errores totales (24 de 294) estaban asociados a prácticas inadecuadas de preparación de medicamentos para la UTI, de los cuales 82% de los casos eran evitables [14].

La prevalencia de PRM en la administración de medicamentos suele ser más frecuente que los PRM de preparación en la UTI. Varios autores reportan hasta 51.8% de errores en los tiempos de administración, omisiones de dosis (47%), entre otros, y estiman que los antibióticos son el grupo mayormente asociados a errores en la administración (36.7%) [64]. En esta investigación la frecuencia de errores en la etapa de PIF fueron similares a dicho estudio. Al realizar las intervenciones se lograron atenuar los PRM asociados a incompatibilidades, omisiones, tiempos y vías de administración

inadecuados. El porcentaje de pacientes que presentó PRM asociados a la administración disminuyó de 62.12% a 1.92% en la etapa de IPPIF con un RR de 0.03. Lo anterior evidencia el beneficio brindado a los pacientes si un farmacéutico valida la forma de administrar sus medicamentos y se involucra al personal de enfermería durante la intervención farmacéutica.

Sin duda el monitoreo diario de un paciente crítico es una actividad esencial, ya que, por su dinámica, los medicamentos prescritos, dosis y vías de administración cambian constantemente. En estos casos, el seguimiento farmacoterapéutico se convierte en una herramienta útil para detectar PRM. Al respecto, en un estudio realizado en 2017, el seguimiento de la prescripción de pacientes en una UTI determinó que 73% de los medicamentos prescritos presentan interacciones farmacocinéticas que incrementan el efecto (28%), que incrementan el riesgo de nefrotoxicidad (21%) [65]. En este estudio se dio seguimiento diario a las IM, RAM, DT, y a la sobrecarga hídrica. Mediante la intervención realizada, los PRM asociados al seguimiento, se lograron reducir de 98.98% a 69.23% con un RR de 0.7, lo cual significa reducción del 30% al riesgo de presentar PRM de seguimiento, si un farmacéutico brinda intervención clínica.

La reducción de los PRM, IM, RAM y las DT no solo trae consigo mayor seguridad y efectividad al tratamiento del paciente crítico, también genera ahorros monetarios a las instituciones de salud [66]. Por ejemplo, algunos autores han estimado que la intervención de un farmacéutico, incluyendo su salario y demás insumos para su trabajo, ahorró 40 €, por paciente/día/insumo utilizado en la UTI [63]. Es importante destacar que a pesar de que se detectaron algunos PRM clasificados como omisiones y DT, en realidad algunos de ellos no se atribuyen directamente a la UTI del hospital, más bien son inherentes al sistema de gestión de insumos de salud en las instituciones públicas en nuestro país. Está demostrado que la falta de disponibilidad de medicamentos, falta de recursos humanos, insumos, etc., inciden directamente en una inadecuada atención médica y en las tasas de morbilidad y mortalidad [67].

CONCLUSIONES

La intervención farmacéutica logró reducir los PRM, RAM, IM, y las DT en los pacientes críticos de la UTI del HCIMP, lo que se vio reflejado en la disminución de los tiempos de estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad. Se emitieron recomendaciones al personal médico y de enfermería para contribuir a la optimización de la farmacoterapia del paciente al prevenir y detectar PRM y RNM de:

- Necesidad: al contribuir a que el paciente reciba los medicamentos necesarios para su patología/s y evaluar el costo-beneficio de éstos.
- Efectividad: al lograr que los pacientes recibieran los medicamentos prescritos con la dosis, vía y frecuencias correctas, así como individualizar su terapia según sus necesidades médicas específicas, evitando infra o supra dosificaciones, y la inefectividad de su terapia.
- Seguridad: al contrarrestar en los pacientes los riesgos asociados a IM durante el seguimiento, a través de su detección y evaluación, brindando así seguridad a la terapia de los pacientes.

Se demostró que la inclusión del farmacéutico en el equipo de salud es un factor clave en la atención del paciente por los beneficios clínicos y de seguridad que aporta. La intervención farmacéutica incrementa la farmacoterapia efectiva y segura para los pacientes y es la respuesta sanitaria a la necesidad social de ayudar a obtener el máximo beneficio con los medicamentos; sin duda este servicio genera ahorros a nivel económico a las instituciones, haciendo más eficiente la atención a la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobi J., et al. Farmacéuticos Clínicos: Profesionales Esenciales del equipo de Atención. Rev Med Clin. Condes. 2016; 27(5): 578-584.
2. Joint Commission of Pharmacy Practitioners. Pharmacist patient care process 2014 [Internet]. [Consultado 04/04/2020]. Disponible en:
<https://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/PatientCareProcess.pdf>.
3. Corsonello A., Onder G., Abbatecola A.M., et al. Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Reduce the Risk of Adverse Drug Reactions in Elderly People. Drug Saf. 2012; 35:, 21–28.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales 2002 [Internet]. [Consultado: 04/04/19] Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.
5. Escoba L., González C., Amador R. Consenso de farmacia clínica intensiva a nivel nacional. Rev Med Chile. 2018; 146: 1452-1458.
6. Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W., et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. Crit Care Med. 2000; 25 (1) :1289-97.
7. Manual del farmacéutico clínico de UCI, Herramientas teórico-prácticas para la mejora de la calidad y la seguridad en el monitoreo farmacológico del paciente crítico adulto [Internet]. [Consultado: 04/04/19] Disponible en:
<http://afam.org.ar/textos/manualdelfarmaceuticoclinicoenuci.pdf>.
8. Savirón K.J., et al. Detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos en el paciente crítico de Unidad de Cuidados Intensivos adulto del Hospital San José de Osorno [Tesis licenciatura]. Valdivia. Universidad Austral de Chile. 2013.
9. Rivkin A., Hongjun Y., et al. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patient. J Crit Care. 2011; 26 (1): 104-106.

10. Mohamed H., Mudalipalayam N. Sivakumar, Ganesh V. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2016; 20(2): 78-83.
11. Pierre A.J., Patrick H., Claire P., Christine F., et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *J Crit Care.* 2014; 18(6): 643.
12. Sai-P.J., Xia Z., Xin L., Xiao-Yang L., et al. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from China A pre- and post-intervention study. *Saudi Med J.* 2012; 33 (7): 755-760.
13. Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals 2014 [Internet]. [Consultado: 07/05/19]. Disponible en : https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/seguridad_paciente/es_def/adjuntos/2_Doc_referencia/JCI%20a%20Edicion%20EstandaresHospitales2011.pdf
14. Fanak F., Parham A., Mehrdad F., Bijan S., Rocsanna N., et al. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: An observational study. *Aust Crit Care.* 2008; 21(1): 110-16.
15. Alvarez Lermaa F. A, Sierra Camerinob R., Álvarez Rocha L., et al. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010; 34(9):600-608.
16. Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Chapter 38. 2008. Pagina 459-472. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2648/pdf/Bookshelf_NBK2648.pdf.
17. Bosma L. E., Nicole G M., Rogier A. M., Edmé M., Piet H. G. J., Jasper van B., SiokSwan T., Maaiké J., and Patricia M. L., et al. The effect of a medication reconciliation program in two intensive care units in the Netherlands: a prospective intervention study with a before and after design. *Ann Intensive Care.* 2018; 18 (2):8-19.
18. Moyen E., Camiré E., Thomas H., et al. Clinical review: Medication errors in critical care. *J Crit Care.* 2008; 12(1): 208.

19. Sai-P.J., Xia Z., Xin L., Xiao-Yang L., et al. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10 (1): 405-409.
20. Teotonio A., Stahlschmidt R., Granja S., Falca A., et al. Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharma J.* 2015; 23(2): 366-370.
21. Sedigheh F., Mahmoud S., Alireza I., et al. The most frequent and important events that threaten patient safety in intensive care units from the perspective of health-care professionals. *J Res Med Sci.* 2018; 23(1): 104.
22. Sánchez I., Amador C., et al. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile.* 2014; 1(1): 998-1005.
23. Tareq M., Mohammed S., Ala eddeen K., Thamer A., Hakeem M., et al. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharma J.* 2013; 21 (1); 371-374.
24. Kane Gill K., et al. Principles and Practices of Medication Safety in the ICU. *Crit Care.* 2006; 22(1): 273-290.
25. Organización mundial de la salud (OMS). Estrategia para reducción de errores de medicación 2017 [Internet]. [Consultado 03/05/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>.
26. Rey-Pineda E., Olivia Estrada L. et al. Errores de medicación en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. *Med Int Méx.* 2014; 30(1): 641-650.
27. Martínez Arroyo J., Gómez-García A., Saucedo D., et al. Prevalencia de la polifarmacia y la prescripción de medicamentos inapropiados en el adulto mayor hospitalizado por enfermedades cardiovasculares. *Gac Méd Méx.* 2014; 150(1) :29-38.

28. Gómez Oliván L., Hernández C., et al. Identificación e impacto clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del Hospital ISSSTE Pachuca, México. *Rev Mex Cienc Farma.* 2006; 31(4): 33-36.
29. Arriga Garcia F. et al. Programa piloto de farmacovigilancia HCDIMP. 2017. datos no publicados.
30. Foppe van Mil J.W., Tommy Westerlund T.O., Hersberger K., and Schaefer M. Drug-Related Problem Classification Systems. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 859-67.
31. Otero M.J., Castaño B., Pérez M., et al. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2008; 32(1): 38-52.
32. Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Chapter 37. 2008. Página 397-456. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2656/pdf/Bookshelf_NBK2656.pdf.
33. Micromedexsolutions.com. 2020. Micromedex Products: Please Login. [Base de datos en línea]. [Consultado 07/07/2020] Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
34. Medscape.com 2020. Medscape Drug interaction checker [Base de datos en línea]. [Consultados 07/07/2020]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
35. Uptodate.com 2020. Uptodate Drug interaction checker [Bases de datos en línea]. [Consultado 07/07/2020] disponible en: <https://www.uptodate.com/home>.
36. Aldaz A., Arocas V., Delgado O., et al. Introducción a las interacciones medicamentosas. 1st ed. Madrid: Sociedad española de farmacia hospitalaria SEFH; 2013. [Libro en línea]. [Consultado 13/05/ 2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_p_r.pdf
37. Gilbert D., Chambers H., et al. Sanford antimicrobial treatment guidelines. 48 th Edition. 2020.

38. García M.I., Vázquez M.E., Demuth F.J and Manso G. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *Farm Hosp.* 2016; 40(3):150-164.
39. American Society of Health-System Pharmacists. *Handbook on Injectable Drugs*, 18th Edition. 2014.
40. Gaspar Carreño M., Torrico Martín T., Novajarque L., Batista M. et al. Medicamentos de administración parenteral: recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. Sociedad española de farmacia hospitalaria SEFH. *Farm Hosp.* 2014; 38(6): 461-467.
41. Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2016. Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. [Internet]. [Consultado 04/04/2020]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
42. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30 (2): 239–45.
43. Leykin Y, Miotto L, Pellis T., et al. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011; 25(1): 27-36.
44. DrugBank. Drugbank.ca 2020. [Base de datos en línea]. [Consultados 07/07/2020]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/>.
45. Guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal. *Nefrología al día*. Sociedad Española de Nefrología 2018. [revista digital] [Consultado 03/04/202]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-ajuste-farmacos-insuficiencia-renal>
46. Deeks JJ, Higgins JPT. *Statistical algorithms in Review Manager 5*. 2010. [Internet]. [Consultado 04/04/202]. Disponible en: <http://ims.cochrane.org/revman/documentation/Statistical-methods-in-RevMan-5.pdf>.
47. Pagano M, Gauvreau K. *Principles of biostatistics*. 2nd ed. Belmont, CA: Brooks/Cole. 2000.

48. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Ginebra. 2016. [Internet]. [Consultado 07/07/2020]. Disponible en: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
49. Furniss L., Burns A., Craig S.K.L., Scobie S., Cooke J., Faragher B. Effects of a pharmacists medication review in nursing homes. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 563.
50. Johansen E., Haustreis S.M, Mowinckel A.C., Ytrebo L.M. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm*. 2016; 23: 197-202.
51. Chumney E.C., Robinson L.C. Efectos de las intervenciones del farmacéutico en pacientes poli-medicados. *Pharm Pract*. 2006; 4(3): 103-109.
52. Amariles P., Faus M.J., et al. Seguimiento farmacoterapéutico y parámetros de efectividad y seguridad de la farmacoterapia. *farmac*. 2006; 362: 84-99.
53. Moura C., Prado N., Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig*. 2011; 31(5):309-316.
54. Ramos G.V., Japiassú A.M., Bozza F.A., Guaraldo L. Preventable adverse drug events in critically ill HIV patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool. *Clinics*. 2018; 73: 148.
55. Caribe, R. A.; Chaves, G. R.; Pocognoni, J. D. y Souza, I. A. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farm Hosp*. 2013; 37 (5): 383-387.
56. Plaza, Julio et al. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Rev méd Chile*. 2010; 138 (4): 452-460.
57. Gorgas Torner M.Q. et al. The Participation of the Pharmacist in the Design and Follow-up of the Drug Treatment Plan for Patients With a Cardiovascular Condition. *Farm Hosp*. 2008; 32(3):148-155.

58. Roblejo Y. L., et al. Impacto de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico implementado a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revi Cub Farm.* 2011; 45(2): 226-234.
59. Devlin, J W. P., Mallow-Corbett, S., Riker R. Adverse Drug Events Associated With the Use of Analgesics, Sedatives, and Antipsychotics in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 2010; 38(6): 231-243.
60. Tsai T.T., Maddox T.M., Roe M.T., et al. Contraindicated Medication Use in Dialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2009; 302(22): 2458-2464.
61. Blot S.L., et al., The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv.* 2014; 77: 3-11.
62. Escobar L., Gai M.N., Regueira T. y Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev méd Chile.* 2012; 140(6): 780-788.
63. Klopotoska J.E., Kuiper R., Van Kan H.J., Pont A.C., Dijkgraaf M.G., Lie-A-Huen, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010; 14 (5): 174.
64. Agalu, A., Ayele, Y., Bedada, W. et al. Medication administration errors in an intensive care unit in Ethiopia. *Int Arch Med.* 2012; 15: 5.
65. Sedano Villanueva Luz Karen Taipei Oré Kelly Denisse Huancayo. Seguimiento farmacoterapéutico como herramienta para la detección de interacciones farmacocinéticas en cuidados intensivos del Hospital docente Clínico Quirúrgico [Tesis licenciatura]. Perú. 2017.
66. Velázquez I., Gutiérrez M., Torres J., et al. Análisis de costos en las Unidades de Terapia Intensiva mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Mex Med Crít.* 2010; 24(4): 159-166.
67. Touchette D.R., et al. Economic Evaluation of the Impact of Medication Errors Reported by U.S. Clinical Pharmacists. *J Pharmacothe.* 2014; 34(4) 350-357.

ANEXO 1

Formato de monitorización de la farmacoterapia



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

MONITORIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA
FARMACIA CLÍNICA
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO



DATOS DEL PACIENTE										CAMA :	
Nombre del paciente: _____ Edad: _____ Sexo: _____ R.H.: _____											
Peso: _____ Talla: _____ Fecha de nacimiento: _____ Servicio: _____ Alergias: _____ Ingreso: _____ Egreso: _____											
Diagnóstico: _____							Enfermedades crónicas: _____				
										APACHE: _____ SOFA: _____	

SIGNOS VITALES											
Fecha:											
Hora :											
TA (mmHg)											
TAM											
FC (lpm)											
FR (rpm)											
Tº (ºC)											
% SatO ₂											

Tipo de Vías: _____ Catéter: _____ Sonda: _____ hemodiálisis: _____

PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO											
Fecha:											
Laps:											
Alimentación:											

Infusiones											
Medicamento	Dosis	Vía	Intervalo	Obs							

ANEXO 2

Formato de conciliación de la medicación



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

MONITORIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA
FARMACIA CLÍNICA
CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN



DATOS DEL PACIENTE									
Nombre del paciente: _____					Edad: _____		Sexo: _____		R.H.: _____
Peso: _____		Talla: _____		Fecha de nacimiento: _____		Servicio: _____		Cama: _____	
Diagnóstico: _____					Enfermedades crónicas: _____				
Preguntas				Expediente			Paciente/ cuidador		
Alergias : Medicamento / Alimento									
Alcohol C/NC		Tabaco C/NC		Drogas C/NC					
suplemento alimenticio		Te		Remedio herbal					
Toronja	Uva	Piña	Naranja						
Peso		Talla							
¿Padece alguna enfermedad crónica para la cual toma algún medicamento o aunque no la padezca toma algún medicamento en casa?									

LISTADO DE MEDICAMENTOS DE USO CRONICO Y NO CRONICO											
Expediente						Paciente/ cuidador					
Medicamento	Dosis	Vía	Intervalo	Fechas suspensión:	C/NC	Medicamento	Dosis	Vía	Intervalo	Fechas suspensión:	C/NC

¿Forma de almacenar sus medicamentos?	
¿De la medicación actual se le ha pedido la compra de algún medicamento?	
¿Qué medicamentos se le administró a su ingreso al hospital?	
¿Usted tomó algún medicamento por cuenta propia durante su hospitalización?	
¿Cuáles fueron los últimos medicamentos que se le administraron en el servicio u hospital anterior?	

LISTADO DE MEDICAMENTO CONCILIADOS					SERVICIO ANTERIOR :		
Medicamento	Dosis	Vía	Intervalo	Fecha de administración	Horas de administración	Vista media	Relevancia

ANEXO 3

Notas de evolución farmacéutica



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

MONITORIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA
FARMACIA CLÍNICA



DATOS DEL PACIENTE		cama:
Nombre del paciente: _____	Edad: _____	Sexo: _____
Diagnóstico: _____	Fecha de nacimiento: _____	Servicio: _____
		R.H.: _____
		Peso: _____
		Talla: _____
		Alergias: _____

NOTA DE EVOLUCIÓN FARMACÉUTICA				
Fecha: _____	Tipo PRM detectado	Gravedad	Descripción	Monitorear
Hora: _____				
TA: _____				
FC: _____				
FR: _____				
T°: _____				
% SatO ₂ : _____				
ClCr: _____				
Fuentes: _____				

Farmacéutico

Médico



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

MONITORIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA
FARMACIA CLÍNICA



DATOS DEL PACIENTE		cama:
Nombre del paciente: _____	Edad: _____	Sexo: _____
Diagnóstico: _____	Fecha de nacimiento: _____	Servicio: _____
		R.H.: _____
		Peso: _____
		Talla: _____
		Alergias: _____

NOTA DE EVOLUCIÓN FARMACÉUTICA				
Fecha: _____	Tipo PRM detectado	Gravedad	Descripción	Monitorear
Hora: _____				
TA: _____				
FC: _____				
FR: _____				
T°: _____				
% SatO ₂ : _____				
ClCr: _____				
Fuentes: _____				

Farmacéutico

Médico

ANEXO 4

Aprobación de protocolo de investigación

San Luis Potosí, S.L.P., a 24 de julio de 2019

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia, Investigador principal
Q.F.B. Itzayana Guadalupe Waldo Rodríguez, Tesista
Dr. Martín Magaña Aquino, Responsable del proyecto en el HC
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Implementación de un programa de intervención farmacéutica para la atención de problemas relacionados con los medicamentos en una Unidad de Terapia Intensiva Adultos"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **62-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

C.C.P. Archivo

ANEXO 5

Descripción de las 30 principales interacciones medicamentosas en las etapas del estudio

**Descripción de las 30 principales interacciones medicamentosas en la etapa de
PIF**

	IM	Núm.	(%)	Descripción
1	<i>Buprenorfina/Propofol</i>	45	9.78	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
2	<i>Buprenorfina/Midazolam</i>	30	6.52	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
3	<i>Buprenorfina/Dexmedetomidina</i>	30	6.52	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
4	<i>Midazolam/Propofol</i>	25	5.43	<i>Riesgo de depresión cardiorrespiratoria</i>
5	<i>Omeprazol/ Midazolam</i>	20	4.35	<i>Riesgo de toxicidad por benzodicepinas</i>
6	<i>Buprenorfina/Metronidazol</i>	16	3.48	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
7	<i>Ranitidina/ Buprenorfina</i>	16	3.48	<i>Riesgo de depresión respiratoria</i>
8	<i>Dexmedetomidina/Midazolam</i>	14	3.04	<i>Riesgo de hipoventilación, desaturación o apnea.</i>
9	<i>Dexmedetomidina/Propofol</i>	14	3.04	<i>Riesgo de hipotensión</i>
10	<i>Insulina/Furosemida</i>	10	2.17	<i>Riesgo de hiperglucemia</i>
11	<i>Buprenorfina/Tramadol</i>	8	1.74	<i>Riesgo de disminución del efecto analgésico, y aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico</i>
12	<i>Buprenorfina/Claritromicina</i>	8	1.74	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
13	<i>Fentanilo/Buprenorfina</i>	7	1.52	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT y depresión respiratoria</i>
14	<i>Fenitoína/Paracetamol</i>	7	1.52	<i>Riesgo de hepatotoxicidad</i>
15	<i>Fenitoína/Tramadol</i>	7	1.52	<i>Riesgo de disminución del efecto analgésico</i>
16	<i>Fenitoína/Buprenorfina</i>	7	1.52	<i>Riesgo de disminución del efecto analgésico</i>
17	<i>Fentanilo/Dexmedetomidina</i>	6	1.30	<i>Riesgo de hipotensión</i>
18	<i>Ceftriaxona/ Gluconato de calcio</i>	6	1.30	<i>Interacción fisicoquímica</i>
19	<i>Tramadol/Midazolam</i>	6	1.30	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
20	<i>Fentanilo/Olanzapina</i>	4	0.87	<i>Riesgo de íleo paralítico y depresión cardiorrespiratoria</i>
21	<i>Furosemida/Albuterol</i>	4	0.87	<i>Riesgo de hipokalemia</i>
22	<i>Tramadol/Propofol</i>	4	0.87	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
23	<i>Tramadol/Fentanilo</i>	4	0.87	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc., y síndrome serotoninérgico</i>

24	<i>Tramadol/Haloperidol</i>	4	0.87	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
25	<i>Buprenorfina/Fluconazol</i>	3	0.65	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
26	<i>Haloperidol/ Buprenorfina</i>	3	0.65	<i>Riesgo de depresión respiratoria e incremento de intervalo QT</i>
27	<i>Buprenorfina/olanzapina</i>	3	0.65	<i>Riesgo de íleo paralítico, depresión cardiorrespiratoria e incremento de intervalo QT</i>
28	<i>Buprenorfina/Dexametasona</i>	3	0.65	<i>Riesgo de disminución del efecto analgésico</i>
29	<i>Buprenorfina/Desmopresina</i>	3	0.65	<i>Riesgo de hiponatremia</i>
30	<i>Midazolam/Claritromicina</i>	3	0.65	<i>Riesgo de incremento de sedación</i>
	Otras	140	30.43	<i>Riesgo de nefrotoxicidad, ulceración gástrica, síntomas extrapiramidales, hipoglucemia, etc.</i>
	Total	460	100	

**Descripción de las 30 principales interacciones medicamentosas en la etapa de
IPPIF**

	IM	Núm.	(%)	Descripción
1	<i>Buprenorfina/Propofol</i>	20	24.1	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
2	<i>Buprenorfina/Midazolam</i>	11	13.25	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
3	<i>Midazolam/Propofol</i>	6	7.23	<i>Riesgo de depresión cardiorrespiratoria</i>
4	<i>Omeprazol/ Midazolam</i>	6	7.23	<i>Riesgo de toxicidad por benzodicepinas</i>
5	<i>Buprenorfina/Metronidazol</i>	4	4.82	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
6	<i>Fenitoína/Paracetamol</i>	3	3.61	<i>Riesgo de hepatotoxicidad</i>
7	<i>Fenitoína/Omeprazol</i>	3	3.61	<i>Riesgo de toxicidad por fenitoína</i>
8	<i>Colistina/Gentamicina</i>	3	3.61	<i>Riesgo de depresión respiratoria</i>
9	<i>Buprenorfina/Claritromicina</i>	2	2.41	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
10	<i>Tramadol/Haloperidol</i>	2	2.41	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
11	<i>Dexmedetomidina/Midazolam</i>	1	1.20	<i>Riesgo de hipoventilación, desaturación o apnea.</i>
12	<i>Dexmedetomidina/Propofol</i>	1	1.20	<i>Riesgo de hipotensión</i>
13	<i>Buprenorfina/Dexmedetomidina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>

14	<i>Fenitoína/Buprenorfina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de disminución del efecto analgésico</i>
15	<i>Tramadol/Olanzapina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de íleo paralítico y depresión respiratoria</i>
16	<i>Haloperidol/ Buprenorfina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de depresión respiratoria e incremento de intervalo QT</i>
17	<i>Furosemida/Albuterol</i>	1	1.20	<i>Riesgo de hipokalemia</i>
18	<i>Vancomicina/Amikacina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad</i>
19	<i>Piperacilina/ Vancomicina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de lesión renal</i>
20	<i>Fluconazol/ Midazolam</i>	1	1.20	<i>Riesgo de toxicidad por benzodiazepinas</i>
21	<i>Amiodarina/Claritromicina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
22	<i>Prednisona/Claritromicina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de toxicidad por prednisona</i>
23	<i>Ondansetrón/Buprenorfina</i>	1	1.20	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT y síndrome serotoninérgico</i>
24	<i>Fluconazol/Tramadol</i>	1	1.20	<i>Riesgo de depresión respiratoria</i>
25	<i>Fluconazol/Diazepam</i>	1	1.20	<i>Riesgo de toxicidad por benzodiazepinas</i>
26	<i>Metronidazol/Haloperidol</i>	1	1.20	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
27	<i>Buprenorfina/Tacrolimus</i>	1	1.20	<i>Riesgo de incremento de intervalo QT</i>
28	<i>Tramadol/Midazolam</i>	1	1.20	<i>Riesgo de depresión respiratoria, hipotensión etc.</i>
29	<i>Buprenorfina/Metoclopramida</i>	1	1.20	<i>Riesgo de depresión cardiorrespiratoria</i>
30	<i>Fentanilo/Midazolam</i>	1	1.20	<i>Riesgo de incremento de la sedación</i>
	Otras	3	3.61	<i>Riesgo de hipoglucemia, riesgo de inefectividad antiinflamatoria etc.</i>
	Total	83	100	