



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos

Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases

Pau Riera^{1,2,*}, Nuria Solé^{1,*}, Juan Carlos Suárez³, Paula Andrea López³,
Nuria Fonts¹, Nuria Rodríguez-Farre³, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez¹,
Indalecio Morán³

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²U705, Instituto de Salud Carlos III Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España. ³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

*Pau Riera y Nuria Solé han contribuido de igual forma al estudio.

Autor para correspondencia

Edurne Fernández de Gamarra Martínez
Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona, España.

Correo electrónico:
efernandezg@santpau.cat

Recibido el 11 de diciembre de 2021;
aceptado el 16 de mayo de 2022.
Early Access date (08/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13180

Cómo citar este trabajo

Riera P, Solé N, Suárez JC, López PA, Fonts N, Rodríguez-Farre N, et al. Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos. Farm Hosp. 2022;46(5):290-5.

Resumen

Objetivo: Los pacientes críticos presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, aunque su prevalencia y relevancia clínica siguen sin estar claras. En el presente estudio se analizó la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en una unidad de cuidados intensivos mediante las bases de datos Micromedex Drug-Reax® y Lexi-Interact® y se evaluó la concordancia entre ambas bases de datos. También se compararon las interacciones farmacológicas detectadas en 2013 con las identificadas en 2018 para evaluar las actualizaciones realizadas durante este periodo de tiempo.

Método: Entre enero y junio de 2013 se incluyeron de forma prospectiva 152 pacientes críticos. Los pacientes cardíacos fueron excluidos. Se registraron los datos demográficos y clínicos junto con los fármacos administrados durante el primer día de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Las interacciones se buscaron tanto en Micromedex Drug-Reax® como en Lexi-Interact® y se comparó su prevalencia, el nivel de severidad y la evidencia considerando la misma muestra en 2013 y 2018.

Resultados: En 2013 se identificaron 1.025 interacciones farmacológicas potenciales, correspondientes a 438 pares únicos. Lexi-Interact® identificó más interacciones (92,8%) que Drug-Reax® (34,0%). El porcentaje de concordancia entre las dos bases de datos fue del 27,4%. El número de interacciones incluidas en ambas bases de datos aumentó durante los cinco

Abstract

Objective: Critically ill patients are at increased risk of drug-drug interactions but their prevalence and clinical relevance remains unclear. The prevalence of potential drug-drug interactions in an intensive care unit according to Micromedex Drug-Reax® and Lexi-Interact® databases was studied and the concordance between the two databases was assessed. In addition, drug-drug interactions detected in 2013 were compared with those identified in 2018 to determine updates between these years.

Method: Between January and June 2013, 152 critical care patients were prospectively included. Cardiac patients were excluded. Demographic and clinical data together with the drugs administered on the first calendar day of intensive care unit admission were recorded. Potential drug-drug interactions were searched in both Drug-Reax® and Lexi-Interact® and their prevalence, level of severity and evidence were compared considering the same sample in 2013 and 2018.

Results: In 2013, 1,025 potential drug-drug interactions were identified, corresponding to 438 unique pairs. Lexi-Interact® identified more interactions (92.8%) than Drug-Reax® (34.0%). The percentage of agreement between databases was 27.4%. The number of interactions included in both databases increased after the five years but their level of evidence

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Unidad de cuidados intensivos; Seguridad del paciente; Sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas; Investigación multidisciplinaria.

KEYWORDS

Drug interaction; Intensive care units; Patient safety; Clinical decision support systems; Interdisciplinary research.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

años, pero su nivel de evidencia disminuyó. Las interacciones farmacológicas potenciales más comunes incluyeron sedantes y analgésicos, prescritos intencionadamente de forma concomitante. Sólo dos interacciones farmacológicas potenciales fueron clasificadas como contraindicadas por ambas bases de datos. Ninguna de las interacciones identificadas tuvo un impacto clínico notable ni supuso un cambio de prescripción.

Conclusiones: Este estudio muestra que la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en las unidades de cuidados intensivos es alta, aunque su relevancia clínica es generalmente baja. Nuestros datos también muestran la falta de concordancia entre Drug-Reax® y Lexi-Interact®, así como sus actualizaciones.

Introducción

Las interacciones farmacológicas (IF) son una importante causa de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)^{1,2}. Además del posible desarrollo de toxicidades severas y de la pérdida del efecto terapéutico esperado, las IF pueden prolongar la estancia en la UCI y empeorar los resultados del tratamiento^{3,4}. Muchos pacientes críticos padecen enfermedades que ponen en riesgo su vida y presentan múltiples comorbilidades. La polifarmacia está muy extendida en esta población y se asocia a un mayor riesgo de IF^{4,11}. Asimismo, las primeras 24 horas en la UCI son determinantes para el desenlace del paciente^{12,13}.

La relevancia clínica de las IF puede evaluarse a través de múltiples bases de datos. Entre ellas, las bases Micromedex Drug-Reax® (DR) y Lexi-Interact® (LI) se consideran las más completas y fiables^{14,16}. Contienen valiosa información sobre la gravedad, el manejo y los efectos clínicos de las IF, así como sobre su grado de fiabilidad. Esta información se actualiza constantemente, cada vez que se publican nuevos datos^{17,19}. No obstante, las discrepancias entre bases de datos son comunes y condicionan el trabajo de farmacéuticos e intensivistas. Por estas razones, la detección de IF potenciales (IFp) requiere una evaluación clínica minuciosa e individualizada. Aunque desde el punto de vista clínico algunas IF se consideran beneficiosas, muchas otras requieren un estricto protocolo de monitorización, modificación de dosis o incluso la suspensión del tratamiento²⁰.

Hasta ahora, ningún estudio ha analizado la frecuencia y relevancia clínica de las IF producidas durante el primer día natural completo de ingreso en la UCI. Por otro lado, existe escasa información sobre los fármacos más frecuentemente implicados y las opciones de manejo^{4,6,7,9}. Por lo tanto, las IF en pacientes críticos son potencialmente preocupantes, quedando muchas preguntas aún sin contestar.

El principal objetivo de este estudio ha sido determinar la prevalencia de las IF durante el primer día natural completo de ingreso en la UCI e identificar los fármacos más habitualmente implicados. Otro objetivo consistió en analizar la concordancia entre dos de las bases de datos de IF más utilizadas (DR y LI), así como los cambios introducidos en las mismas entre 2013 y 2018.

Métodos

Contexto y población estudiada

Se trata de un estudio transversal, prospectivo, observacional y multidisciplinario realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP, Barcelona, España), un hospital terciario con camas de UCI medicoquirúrgicas polivalentes. La población del estudio estuvo integrada por pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados en la UCI durante más de 24 horas, reclutados entre enero y junio de 2013. No se incluyó ningún paciente cardíaco ni cardiorrítico. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético Institucional del HSCSP. No fue necesario solicitar consentimiento informado a los pacientes, ya que no fueron sometidos a ningún procedimiento adicional.

Recogida de datos y evaluación de interacciones farmacológicas potenciales

Un equipo multidisciplinar compuesto por cinco intensivistas y cuatro farmacéuticos fue el encargado de recoger los datos demográficos (edad

decreased. The most common potential drug-drug interactions involved sedatives and analgesics, intentionally prescribed concomitantly. Only two potential drug-drug interactions were classified as contraindicated by both databases. None of the potential drug-drug interactions identified had a noticeable clinical impact. Neither did they imply a prescription change.

Conclusions: This study shows that the prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit is high, although their clinical relevance is generally low. Our data also show a lack of concordance between Drug-Reax® and Lexi-Interact®, as well as their updates.

y género), los antecedentes clínicos (diagnóstico principal, puntuación en la escala fisiológica simplificada aguda [SAP II], ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal, duración del ingreso y principales comorbilidades) y los perfiles farmacológicos de los pacientes elegibles a través de una revisión retrospectiva de su medicación. Se registraron los fármacos administrados a lo largo del primer día natural completo de ingreso en la UCI. Esta fue una decisión consensuada con el equipo médico, ya que las primeras horas en cuidados críticos son decisivas para el desenlace clínico del paciente. Además, esta estrategia contribuyó a una recogida más homogénea de los datos.

Todos los medicamentos prescritos a cada paciente se analizaron en pares para comprobar posibles IFp utilizando ambas bases de datos (DR y LI) y así determinar la prevalencia, gravedad y nivel de evidencia de cada IF detectada. En consonancia con lo recogido en ambas bases de datos, los grados de gravedad fueron clasificados como combinación contraindicada o interacción significativa, moderada o leve. Siguiendo la bibliografía, el nivel de evidencia de cada IF se consideró excelente, bueno, regular o pobre (sólo LI incluye la categoría pobre). Por otro lado, se identificaron los fármacos más habitualmente implicados y se evaluó el grado de coincidencia entre las dos fuentes utilizadas. Para comparar las actualizaciones introducidas en las bases de datos durante el periodo 2013-2018, los datos recogidos en 2013 fueron analizados ese mismo año y reevaluados en 2018 con las mismas bases de datos. El estudio fue diseñado considerando que un periodo de cinco años sería suficiente para detectar variaciones.

Para optimizar la idoneidad de las prescripciones y reducir las posibles reacciones adversas a medicamentos, cada IFp detectada que requirió intervención fue evaluada como parte de la práctica habitual en el seguimiento farmacoterapéutico.

Análisis estadístico

Todos los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva. La prevalencia de IFp se expresó como la proporción de pacientes con al menos una IFp. La concordancia entre las dos bases de datos se evaluó mediante pruebas de McNemar. Las asociaciones entre polifarmacia (> 10 fármacos) y la presencia de IFp se evaluaron mediante pruebas de chi cuadrado. Estos análisis se llevaron a cabo para cada base de datos y año evaluado. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático GraphPad Prism (versión 8.3.0).

Resultados

Población de pacientes

El estudio analizó una serie de 152 pacientes, reclutados de forma consecutiva entre enero y junio de 2013. La edad media fue de 64 años (± 15) y la puntuación media en la escala SAP II fue de 45,5 puntos ($\pm 16,3$). La mayoría de los pacientes permanecieron entre 5 y 10 días en la UCI (media: 7 días). La mediana (rango) de fármacos prescritos a lo largo del primer día natural completo de estancia en la UCI fue de 10 (3-24). Los datos demográficos y características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Datos demográficos	n (%)
Sexo	
Hombre	102 (67,1)
Mujer	50 (32,9)
Edad (años)	
< 30	2 (1,3)
30-65	66 (43,4)
> 65	84 (55,3)
Diagnóstico principal	
Insuficiencia respiratoria aguda	42 (27,6)
Sepsis severa/shock séptico	38 (25,0)
Trastorno neurológico central severo	31 (20,3)
Edema pulmonar agudo	9 (5,9)
Insuficiencia renal aguda	8 (5,2)
Traumatismo	6 (3,9)
Otros	18 (11,8)
Características	
Ventilación mecánica invasiva	107 (70,4)
Terapia de reemplazo renal	20 (13,2)
Duración estancia en UCI (días)	
< 5	48 (31,6)
5-10	55 (36,2)
> 10	49 (32,2)
Número de fármacos en las primeras 24 horas	
< 5	6 (3,9)
5-10	71 (46,7)
> 10	75 (49,3)

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Identificación y evaluación clínica de interacciones farmacológicas potenciales

Año 2013: Recogida y análisis prospectivo de los datos

Un total de 113 pacientes (según DR) y 140 pacientes (según LI) presentaron al menos una IFp ($p < 0,0001$) (Tabla 2), representando respectivamente un 74,4% y un 92,1% del total. Siguiendo los criterios de la base de datos DR, se detectaron 349 IFp, la mayoría significativas (56,4%). Según la base de datos LI, el número de IFp fue de 951, en su mayoría moderadas (80,8%). Considerando ambas bases de datos, se detectó un total de 1.025 IFp. Por consiguiente, LI identificó más interacciones (951/1.025, 92,8%) que DR (349/1.025, 34,0%). Estos datos figuran en la tabla 3.

En cada una de las bases de datos, las diez IFp más comunes representaron un 37,8% (132/349) (DR) y un 6,9% (256/951) (LI) de las interacciones. Setenta y un pacientes (46,7%) presentaron la interacción midazolam-morfina, considerada significativa por DR y moderada por LI. Los fármacos más comúnmente implicados en IFp fueron aquellos que actuaban sobre dianas en el sistema nervioso central, como midazolam-morfina ($n = 71$), morfina-propofol ($n = 36$), morfina-paracetamol ($n = 23$), y midazolam-propofol ($n = 22$). Cabe destacar que ninguna de estas IFp requirió modificar la prescripción durante el periodo de estudio.

Año 2018: Reevaluación de los datos de pacientes recogidos en 2013

En 2018, el número de pacientes con al menos una IFp se incrementó según ambas bases de datos (en 132 para DR y en 144 para LI), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$). El porcentaje de pacientes con al menos una IFp fue de 86,9% y de 94,7%, según DR y LI, respectivamente (Tabla 2).

El número de interacciones incluidas en cada base de datos en 2018 fue superior al de 2013 y, por ende, también lo fue el total de IFp detectadas combinando ambas bases, que se situó en 1.203. Siguiendo la base de datos DR, se detectaron 548 IFp (45,6%, 548/1.203), la mayoría significativas (67,9%) (Tabla 3). Según la base de datos LI, se encontraron

Tabla 2. Prevalencia de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas con las bases de datos

Pacientes (n = 152)	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013	2018	2013	2018
No IFp, n (%)	39 (25,7%)	20 (13,2%)	12 (7,9%)	8 (5,3%)
IFp, n (%)	113 (74,4%)	132 (86,9%)	140 (92,1%)	144 (94,7%)
1 IFp, n (%)	39 (25,7%)	27 (17,8%)	16 (10,5%)	18 (11,8%)
2-5 IFp, n (%)	59 (38,8%)	72 (47,4%)	52 (34,2%)	52 (34,2%)
> 5 IFp, n (%)	15 (9,9%)	33 (21,7%)	72 (47,4%)	74 (48,7%)

IFp: interacción farmacológica potencial.

Tabla 3. Nivel de gravedad y de evidencia de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas con las bases de datos

Número de IFp detectadas	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013 (n = 349)	2018 (n = 548)	2013 (n = 951)	2018 (n = 1.132)
Nivel de gravedad				
Contraindicada	14 (4,0%)	14 (2,6%)	22 (2,3%)	29 (2,6%)
Significativa	197 (56,4%)	372 (67,9%)	93 (9,8%)	264 (23,3%)
Moderada	124 (35,5%)	150 (27,4%)	768 (80,8%)	672 (59,4%)
Leve	14 (4,0%)	12 (2,2%)	68 (7,2%)	167 (14,8%)
Nivel de evidencia				
Excelente	24 (6,9%)	23 (4,2%)	63 (6,6%)	104 (9,2%)
Buena	190 (54,4%)	108 (19,7%)	429 (45,1%)	202 (17,8%)
Regular	135 (38,7%)	417 (76,1%)	431 (45,3%)	817 (72,2%)
Pobre	—	—	26 (2,7%)	9 (0,8%)
Desconocido	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,0%)	0 (0,0%)

IFp, interacción farmacológica potencial.

1.132 IFp (94,1%, 1.132/1.203), en su mayoría moderadas (59,4%). En comparación con el análisis de 2013, en 2018 se identificó un número mayor de IFp significativas que de IFp moderadas. En relación con el nivel de evidencia, se encontraron más casos en los que el nivel de evidencia era regular, lo que dio lugar a una consiguiente disminución en el porcentaje de casos donde el nivel de evidencia era bueno. En 2013, hasta un 54% de los casos de IFp debidas a combinaciones contraindicadas o de IFp significativas identificadas por la base de datos DR se asociaron con un

nivel de evidencia excelente o bueno, frente al 34,3% en 2018. En lo que respecta a la base de datos LI, los porcentajes fueron de 31,3% y de 23,1% en 2013 y 2018, respectivamente.

Los pacientes que tomaban más de diez fármacos mostraron una alta probabilidad de presentar IFp independientemente del año de evaluación (2013 o 2018) o de la base de datos utilizada (DR o LI). En todos los casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p < 0,005$).

Tabla 4. Interacciones farmacológicas potenciales debidas a combinaciones contraindicadas en al menos una base de datos/año

Fármaco 1	Fármaco 2	Pacientes (n)	DR 2013	DR 2018	LI 2013	LI 2018	Efecto clínico
Amiodarona	Levofloxacino	2	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Azitromicina	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Ciprofloxacino	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Fluoxetina	1	S	M	C	M	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Voriconazol	1	S	S	C	S	Prolongación del intervalo QTc
Amitriptilina	Metoclopramida	1	C	C	S	S	Mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Ceftriaxona	Calcio	1	C	C	S	S	Potenciación del efecto adverso/tóxico de la ceftriaxona
Cotrimoxazol	Ácido fólico	1	-	-	C	C	Debe evitarse en pacientes que reciben trimetoprima para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Ciclosporina	Simvastatina	1	C	C	C	C	Mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis
Dexclorfeniramina	Ipratropio	1	-	-	M	C	Potenciación del efecto anticolinérgico
Dexketoprofeno	Metamizol	2	-	-	-	C	Potenciación del efecto adverso/tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos
Escitalopram	Fluconazol	1	-	C	C	S	Prolongación del intervalo QTc
Escitalopram	Granisetron	1	-	S	C	S	Mayor efecto serotoninérgico
Escitalopram	Metoclopramida	1	C	C	S	S	Mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Fentanilo	Linezolid	1	-	S	C	C	Potenciación del efecto serotoninérgico de los inhibidores de la monoamina oxidasa
Fluconazol	Granisetron	2	C	C	S	M	Prolongación del intervalo QTc
Fluoxetina	Metoclopramida	1	C	-	S	S	Mayor exposición a la metoclopramida, incrementándose el riesgo de sufrir eventos adversos
Granisetron	Fluconazol	1	C	-	-	-	Prolongación del intervalo QTc
Haloperidol	Ipratropio	4	-	-	M	C	Mayor efecto anticolinérgico
Haloperidol	Metoclopramida	1	C	C	C	C	Mayor riesgo de sufrir reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Haloperidol	Quetiapina	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Ipratropio	Olanzapina	1	-	-	-	C	Mayor efecto anticolinérgico
Ipratropio	Potasio	1	-	-	-	C	Potenciación del efecto ulcerogénico del cloruro de potasio
Ipratropio	Quetiapina	1	-	-	-	C	Mayor efecto anticolinérgico
Linezolid	Morfina	6	S	-	C	C	Potenciación del efecto adverso/tóxico de la morfina
Linezolid	Noradrenalina	6	C	C	S	S	Mayor riesgo de crisis hipertensiva
Linezolid	Metamizol	6	-	S	C	C	Potenciación del efecto mielosupresor
Metamizol	Tacrólimus	1	-	S	C	C	Potenciación del efecto mielosupresor
Olanzapina	Quetiapina	1	-	S	S	C	Prolongación del intervalo QTc
Quetiapina	Voriconazol	1	S	S	C	S	Prolongación del intervalo QTc

C: combinación contraindicada; DR: Micromedex Drug-Reax®; L, leve; LI: Lexi-interact®; M: moderada; S: significativa.

Análisis de pares únicos fármaco-fármaco

El número de pares únicos fármaco-fármaco (una vez eliminadas las duplicidades) fue de 438 de 1.025 en 2013, incrementándose a 459 de 1.203 en 2018. En 2013, DR y LI coincidían en identificar un 27,4% (120/438) como Ifp. A nivel de gravedad, el porcentaje de coincidencia entre ambas bases de datos fue del 47,5% (57/120). El grado máximo de concordancia (72,9%) correspondió a las Ifp moderadas. Por el contrario, el porcentaje de concordancia para el resto de las categorías fue $\leq 40\%$. En 2018, el porcentaje de coincidencia en la detección de Ifp fue más alto (38,1%, 175/459), mientras que la concordancia en relación con el nivel de gravedad fue ligeramente inferior (40,6%, 71/175). De forma similar a los resultados obtenidos en 2013, el porcentaje de concordancia (61%) fue más alto para las Ifp consideradas como moderadas por ambas bases de datos.

Evaluación de interacciones debidas a combinaciones contraindicadas

El porcentaje de Ifp debidas a combinaciones contraindicadas fue similar en ambas bases de datos para los pares únicos fármaco-fármaco (entre el 4 y el 5%). Sólo 2 de las 30 combinaciones identificadas por una o ambas bases de datos en cualquiera de los años analizados (ciclosporina-simvastatina y haloperidol-metoclopramida) fueron categorizadas como contraindicadas por ambas bases de datos (Tabla 4). Cada una de estas combinaciones se observó en un solo paciente del estudio. Todas las combinaciones fueron sometidas a seguimiento, pero ninguna dio lugar a un cambio de prescripción.

Discusión

Este estudio evaluó la prevalencia de Ifp en una UCI española. En 2013 se recogieron y analizaron datos clínicos, que fueron examinados nuevamente en 2018 utilizando las mismas bases de datos (DR y LI) para determinar posibles diferencias en la detección de Ifp. Nuestros resultados muestran que ambas bases de datos son constantemente actualizadas, incorporándose nuevas interacciones. No obstante, las concordancias entre ambas en materia de gravedad y nivel de evidencia son escasas.

Nuestros hallazgos indican que existe una alta frecuencia de Ifp entre pacientes críticos, aunque su relevancia clínica suele ser escasa, siendo en algunos casos incluso buscadas por algunos facultativos. El análisis realizado en 2013 demostró que entre el 74,4% y el 92,1% de los pacientes (según la base de datos consultada) desarrollaban al menos una Ifp, siendo la tasa considerablemente superior en 2018 (86,9-94,7%). Esta mayor identificación de Ifp podría deberse a múltiples factores, tales como la publicación de nuevos estudios científicos, la potenciación de programas de farmacovigilancia poscomercialización y la aplicación de estrategias de procesamiento de datos encaminadas a descubrir nuevas Ifp potencialmente peligrosas^{21,23}. La prevalencia de Ifp obtenida en este estudio es más elevada que la publicada anteriormente por otros autores (54-79%)^{2,4,5,7,10,24}. Además, el número de medicamentos prescritos por paciente el primer día completo de ingreso en la UCI es habitualmente más elevado que el descrito en estudios previos. De hecho, alrededor de la mitad de los pacientes de nuestro estudio recibieron más de diez fármacos, mientras que en el estudio de Vanham *et al.* este subgrupo abarcó sólo al 16% de los pacientes⁹. Puesto que la polifarmacia se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar Ifp, el alto número de fármacos prescrito a estos pacientes podría explicar nuestros hallazgos.

En lo relativo a la capacidad de las bases de datos utilizadas para detectar Ifp, observamos que la base de datos LI identificó más Ifp que la DR (92,8% versus 34,0% en 2013; 94,1% versus 45,6% en 2018). Este hallazgo está en consonancia con lo publicado por Hasan *et al.*, que observaron que LI era capaz de identificar un 88% de las Ifp, mientras que DR sólo detectaba el 33%¹⁰. Por otro lado, Vanham *et al.* solo detectaron un 13% de las Ifp con las tres bases de datos que utilizaron (Epocrates, Stockley y Micromedex)⁹. Nuestro estudio también demostró escasa concordancia entre DR y LI (27,4% en 2013; 38,1% en 2018). La mayor concordancia detectada en nuestro estudio podría deberse a que sólo se utilizaron dos bases de datos.

En cuanto al nivel de evidencia, nuestro estudio encontró un nivel más bajo en 2018 que en 2013, posiblemente como resultado de la publicación de nuevos estudios con resultados controvertidos y de la extrapolación

de datos conocidos procedentes de fármacos similares. Nuestros resultados también demuestran que, en 2013, la base de datos DR identificó menos Ifp que LI, aunque el nivel de evidencia fue superior. Por el contrario, el porcentaje de Ifp con un nivel de evidencia excelente o bueno fue más alto en 2018 con la base de datos LI. Las diferencias mencionadas podrían deberse a diferencias en los criterios de inclusión de las bases de datos utilizadas. Considerando nuestros resultados, y dada la falta de concordancia entre ambas bases de datos, recomendaríamos utilizar más de una base de datos para la realización de las pertinentes evaluaciones clínicas.

Este estudio se centró especialmente en las diez Ifp más comúnmente detectadas por las bases de datos DR y LI, que representaron más del 25% del total. Ninguna de ellas se debió a la exposición del paciente a una combinación contraindicada, ni según DR ni según LI. De hecho, algunas de las Ifp involucraban fármacos utilizados para regular la analgesedación (morfina-midazolam, morfina-propofol, midazolam-propofol), que es un efecto clínico buscado por el médico. Cabe destacar que los analgésicos opiáceos, especialmente la morfina, fueron el principal grupo de fármacos implicados en las Ifp, lo que coincide con lo descrito por Hasan *et al.*¹⁰. Debería tomarse en consideración que en nuestro estudio no se incluyeron pacientes cardíacos ni cardiorríticos ingresados en la UCI. Por lo tanto, como era de esperar, la prevalencia de Ifp debidas a fármacos antiagregantes o anticoagulantes fue más baja que la descrita en otros estudios^{7,18}. Como se ha mencionado antes, observamos que las diez Ifp más habituales representaban el 26,9% (DR) y el 37,8% del total. Nuestro porcentaje es muy superior al 17,5% publicado por Smithburger *et al.*²⁵. Esta diferencia podría deberse a la mayor tasa número de pares fármaco-fármaco/Ifp detectada en el estudio de Smithburger *et al.* Estos autores obtuvieron una tasa del 65,0% (297/457), mientras que la tasa obtenida en nuestro estudio fue del 42,7% (438/1.025) en 2013.

Debe ponerse de manifiesto que, en 2013, LI identificó 16 Ifp debidas a combinaciones contraindicadas, mientras que DR detectó sólo 9. Sorprendentemente, sólo dos de estas Ifp estaban tipificadas del mismo modo en ambas bases de datos (ciclosporina-simvastatina y haloperidol-metoclopramida). El uso concomitante de ciclosporina y simvastatina incrementa el riesgo de desarrollar miopatía o rhabdomiólisis, mientras que la interacción entre haloperidol y metoclopramida se asocia con un mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno. De detectarse una Ifp ciclosporina-simvastatina, se recomienda cambiar a una estatina menos sensible a esta interacción, como la pravastatina o la fluvastatina, o a otro fármaco capaz de reducir los niveles de LDL. No obstante, el paciente que tomaba simvastatina y ciclosporina de forma concomitante era un paciente con trasplante cardíaco que recibía ambos fármacos como medicación crónica. Por consiguiente, a pesar de la interacción detectada, no se cambió la simvastatina. En lo relativo a la interacción entre haloperidol y metoclopramida, debe tomarse en consideración que haloperidol se administra habitualmente en pauta de dosis única, por lo que la interacción es normalmente inocua, sin requerirse intervención alguna. Aunque no se realizaron modificaciones en el tratamiento, cabe destacar que los pacientes fueron sometidos a un seguimiento continuo de manera prospectiva por el farmacéutico clínico y por el equipo médico.

La mayor fortaleza de este estudio radica en que se evaluó la detección de Ifp por dos bases de datos en dos años diferentes. En 2013, recabamos de forma prospectiva los perfiles farmacológicos de los pacientes incluidos, que se analizaron para identificar las Ifp ocurridas durante ese año, y en 2018 se volvieron a examinar los mismos datos. De esta forma, conseguimos determinar los cambios efectuados en las bases de datos entre 2013 y 2018.

El estudio también presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, algunos medicamentos como urapidil no figuraban en ninguna de las dos bases de datos evaluadas. Otros figuraban en sólo una de ellas (como el dexketoprofeno, que solo figuraba en LI) o se mencionaban sólo en uno de los años analizados (por ejemplo, el metamizol sólo aparecía en la base de datos DR en 2018). En segundo lugar, no utilizamos todas las bases de datos disponibles, sino que seleccionamos las dos que consideramos más fiables y exhaustivas. En tercer lugar, no incluimos pacientes cardíacos ni cardiorríticos puesto que, en nuestro hospital, no están a cargo del servicio de medicina intensiva. Por lo tanto, es posible que se hayan excluido algunos fármacos asociados con importantes Ifp. Por último, solo evaluamos las Ifp causadas por los fármacos administrados a lo largo del primer

día natural completo de ingreso en la UCI. Esto significa que no se evaluaron los fármacos prescritos posteriormente. A pesar de ello, creemos que, durante el primer día de ingreso, la farmacoterapia es lo suficientemente compleja para poner de relieve la incidencia de IFp. Nuestros resultados no son, por ende, comparables a los publicados en estudios referidos a otros intervalos de tiempo⁹.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la prevalencia de IFp en el contexto de cuidados críticos es elevada, aunque sus efectos clínicos son a menudo inocuos y sencillos de gestionar por el equipo clínico. Nuestros datos también revelan una falta de concordancia entre las bases de datos DR y LI, así como que son sometidas a constantes actualizaciones. Interpretar el abrumante volumen de información proporcionado por ambas bases de datos supone un desafío en la clínica diaria. Para abordar esta cuestión es preciso llevar a cabo una evaluación individualizada de las IFp identificadas, tomando en consideración la información proporcionada por las bases de datos junto con la situación clínica del paciente.

Bibliografía

- Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(17):1840-3. DOI: 10.2146/ajhp060641
- Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of potential drug–drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(9):1035-44. DOI: 10.1007/s40264-019-00829-y
- Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug–drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16. DOI: 10.1007/BF03256929
- Uijtendaal EV, Van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug–drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213-9. DOI: 10.1002/phar.1395
- Lima REF, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(2):222-7. DOI: 10.1590/s0104-11692009000200013
- Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug–drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):430-7. DOI: 10.1002/pds.3415
- Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, et al. Potential drug–drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1052-6. DOI: 10.1007/s11096-016-0340-3
- Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):9-15. DOI: 10.1590/s1807-59322011000100003
- Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug–drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017;38:97-103. DOI: 10.1016/j.jcrr.2016.09.014
- Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug–drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526-31.
- Alvim MM, Da Silva LA, Leite ICG, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug–drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):353-9. DOI: 10.5935/0103-507X.20150060
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Schroeder DR, Weister TJ, Diedrich DA. Elevated modified shock index within 24 hours of ICU admission is an early indicator of mortality in the critically ill. *J Intensive Care Med.* 2018;33(10):582-8. DOI: 10.1177/0885066616679606
- Patel RI, Beckett RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):290-5. DOI: 10.3163/1536-5050.104.4.007
- Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):822-8. DOI: 10.1007/s11096-010-9445-2
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461
- Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM. Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):28-34. DOI: 10.1345/aph.1M475
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units. *Drug Saf.* 2010;33(10):879-88. DOI: 10.1016/j.jcrr.2012.10.014
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug–drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1718-24. DOI: 10.1345/aph.1P377
- Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):618. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03608.x
- Ventola CL. Big data and pharmacovigilance: data mining for adverse drug events and interactions. *P T.* 2018;43(6):340-51.
- Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):127-34. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01968.x
- Vilar S, Friedman C, Hripsak G. Detection of drug–drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform.* 2018;19(5):863-77. DOI: 10.1093/bib/bbx010
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JJ, Baysari MT. Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(6):402-8. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2012.00221.x

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Agradecemos a Carolyn Newey la revisión lingüística del artículo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este estudio evalúa la información hallada mediante dos bases de datos sobre interacciones farmacológicas en pacientes críticos.

Los resultados muestran la importancia de consultar varias bases de datos para el análisis de interacciones.