



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS EN EL ÁREA DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GINECO
OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA”**

Trabajo de Titulación

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: FERNANDA CAROLINA GUAYGUA SILVA

DIRECTORA: BQF. GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA MSc

Riobamba-Ecuador

2019

© 2019, Fernanda Carolina Guaygua Silva

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Fernanda Carolina Guaygua Silva, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 15 de octubre de 2019.

Fernanda Carolina Guaygua Silva

CI: 180439681-8

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo: Proyecto de Investigación, **Evaluación de las interacciones medicamentosas en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora**, realizado por la señorita: **FERNANDA CAROLINA GUAYGUA SILVA**, ha sido minuciosamente revisado por los miembros del Tribunal del trabajo de titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

FIRMA

FECHA

BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla

DIRECTORA DEL TRABAJO

2019-10-15

DE TITULACIÓN

Dra. Verónica Mercedes Cando Brito

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

2019-10-15

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado la vida y permitirme culminar con éxito una de mis metas propuestas, dándome día a día la sabiduría necesaria para superar cada uno de los obstáculos que se han presentado.

A mis padres por ser los pilares fundamentales en mi vida y quienes me han inculcado desde pequeña la responsabilidad, dedicación, y entrega, demostrándome que cada esfuerzo tiene su recompensa. A mis hermanos y mi sobrina por sus consejos y apoyo incondicional, demostrándome que a pesar de nuestras diferencias nuestro amor sobrepasa esos límites. A mi tía Blanca y especialmente a mi tía Inés quién ha llegado a ser una segunda madre para mí por estar pendiente y saber que puedo contar con ellas en momentos difíciles.

Fer

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi guía para tomar las mejores decisiones y por haber puesto en mi camino a personas que llegaron a significar mucho en mi vida por ser incondicionales y brindarme su amistad sincera.

A mis padres por su apoyo y amor incondicional a lo largo de toda mi vida para que pueda llegar a ser una profesional con valores y ética. A mis hermanos y sobrina por permanecer a mi lado siempre a pesar de las adversidades, A mi tía Inés por su bondad y generosidad infinita conmigo.

Al BQF. Mauro Orna quien durante todo el tiempo que duró la investigación me supo guiar en todo momento y gracias a sus conocimientos, principios y valores me permitió crecer como profesional y persona

Al Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora por abrirme las puertas de su establecimiento permitiéndome contribuir para que todo el equipo multidisciplinario de salud logre mejorar la terapia de los pacientes

A mi tutora BQF. Gisela Pilco y la Dra. Mercedes Cando, colaboradora, por depositar su confianza en mí y que gracias a su paciencia, comprensión y disposición contribuyeron a que este estudio se lleve a cabo

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por permitirme ingresar a la Facultad de Ciencias y formar parte del gremio de Bioquímicos Farmacéuticos, siendo éste uno de mis propósitos más anhelados.

Fer

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	5
1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	5
1.1. Antecedentes	5
1.2. Interacciones Farmacéuticas o No Farmacológicas	6
1.3. Interacciones Farmacológicas	7
1.4. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según se mecanismo de acción	7
1.4.1. <i>Interacciones Farmacodinámicas</i>	7
1.4.1.1. <i>Sinergismo Positivo</i>	8
1.4.1.2. <i>Sinergismo Negativo</i>	8
1.4.1.3. <i>Antagonismo</i>	9
1.4.2. <i>Interacciones Farmacocinéticas (ADME)</i>	9
1.4.2.1. <i>Absorción</i>	9
1.4.2.2. <i>Distribución</i>	10
1.4.2.3. <i>Metabolismo</i>	10
1.4.2.4. <i>Excreción</i>	12
1.5. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según su desencadenante	13
1.5.1. <i>Interacciones Fármaco-Fármaco</i>	13
1.5.2. <i>Interacciones Fármaco-Alimento</i>	13
1.5.3. <i>Interacciones Fármaco-Enfermedad</i>	14
1.5.4. <i>Interacciones Fármaco-Polimorfismo genético</i>	14
1.6. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según su relevancia clínica	14
1.6.1. <i>Interacciones según su gravedad</i>	15
1.6.1.1. <i>Interacciones graves</i>	15
1.6.1.2. <i>Interacciones moderadas</i>	15
1.6.1.3. <i>Interacciones leves</i>	15

1.6.2.	Interacciones según su probabilidad	16
1.6.2.1.	<i>Definida</i>	16
1.6.2.2.	<i>Probable</i>	16
1.6.2.3.	<i>Posible</i>	16
1.6.3.	Tipo de Riesgo	17
1.6.3.1.	<i>Riesgo Nivel tipo I- Muy alto</i>	17
1.6.3.2.	<i>Riesgo Nivel tipo II – Alto</i>	17
1.6.3.3.	<i>Riesgo Nivel tipo III – Medio</i>	17
1.6.3.4.	<i>Riesgo Nivel tipo IV- Bajo</i>	18
1.7.	Características fisiológicas de la población neonatal	18
1.7.1.	<i>Anatomía General del neonato</i>	18
1.7.2.	<i>Perfil neurológico</i>	20
1.7.3.	<i>Perfil cardiovascular</i>	20
1.7.4.	<i>Perfil metabólico</i>	21
1.7.5.	<i>Perfil respiratorio</i>	22
1.7.6.	<i>Perfil digestivo</i>	23
1.7.7.	<i>Perfil renal</i>	24
1.7.8.	<i>Perfil infeccioso</i>	25
1.8.	Principales fármacos utilizados en UCIN y sus posibles interacciones	27
1.8.1.	<i>Principales Fármacos empleados para la Terapia cardíaca: Grupo C</i>	27
1.8.2.	<i>Principales Fármacos empleados como preparados hormonales: Grupo H</i>	28
1.8.3.	<i>Principales Fármacos anti infecciosos para uso sistémico: Grupo J</i>	28
1.8.4.	<i>Principales Fármacos empleados para el Sistema Nervioso: Grupo N</i>	30
1.8.5.	<i>Principales Fármacos empleados para el Sistema Respiratorio: Grupo R</i>	30
	CAPÍTULO II	32
2.	MARCO METODOLÓGICO	32
2.1.	Tipo de investigación	32
2.2.	Diseño de la investigación	32
2.3.	Localización del Estudio	33

2.4.	Población de estudio	33
2.5.	Tamaño de muestra	33
2.6.	Método de muestreo	33
2.7.	Selección de muestra	33
2.7.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	34
2.7.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	34
2.8.	Materiales	34
2.9.	Recolección de datos	34
2.10.	Análisis de datos	35
2.10.1.	<i>Seguimiento farmacoterapéutico</i>	35
2.10.2.	<i>Medidas de frecuencia calculadas</i>	36
2.11.	Consideraciones éticas	36
2.11.1.	<i>Confidencialidad</i>	36
2.11.2.	<i>Anonimización de datos</i>	37
2.11.3.	<i>Uso exclusivo de información para la Investigación</i>	37
2.12.	Análisis estadístico	37
	CAPÍTULO III	38
3.	MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	38
3.1.	Resultados de las principales características de ingreso y egreso de neonatos	38
3.2.	Resultado de Interacciones Farmacéuticas	41
3.3.	Resultados de las IMs según su mecanismo de acción	44
3.3.1.	<i>Resultados de las Interacciones Farmacodinámicas</i>	45
3.3.2.	<i>Resultado de las Interacciones Farmacocinéticas</i>	52
3.4.	Resultado de Interacciones según la Relevancia Clínica	59
3.4.1.	<i>Interacciones entre fármacos según su gravedad, probabilidad y riesgo</i>	60
3.4.1.1.	<i>Interacciones medicamentosas graves</i>	60
3.4.1.2.	<i>Interacciones medicamentosas moderadas</i>	63
3.4.1.3.	<i>Interacciones medicamentosas leves</i>	68
3.5.	Interacciones según su grupo terapéutico	70

3.6.	Efectos Adversos en relación a las IEF	71
3.7.	Análisis estadístico	74
	CONCLUSIONES	80
	RECOMENDACIONES	81
	GLOSARIO	
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1 Tipo de Riesgo de una interacción.....	18
Tabla 2-1 Principales diferencias entre gastrosquisis y onfalocele	23
Tabla 1-3 Características generales de los neonatos seleccionados en el área de UCIN	38
Tabla 2-3 Diagnóstico de ingreso de los neonatos	40
Tabla 3-3 Total de Incompatibilidades	41
Tabla 4-3 Total de Interacciones según su mecanismo de acción.....	44
Tabla 5-3 Interacciones de Sinergismo positivo	45
Tabla 6-3 Interacciones de Sinergismo negativo	47
Tabla 7-3 Interacciones de Antagonismo.....	51
Tabla 8-3 Interacciones que actúan a nivel de Distribución	52
Tabla 9-3 Interacciones que actúan a nivel de Metabolismo hepático-Inducción.....	53
Tabla 10-3 Interacciones que actúan a nivel de Metabolismo hepático-Inhibición	55
Tabla 11-3 Interacciones que actúan a nivel de Excreción Renal.....	56
Tabla 12-3 Interacciones de mecanismo desconocido	58
Tabla 13-3 Total de Interacciones según su Relevancia clínica.....	59
Tabla 14-3 Interacciones medicamentosas graves - riesgo y probabilidad	60
Tabla 15-3 Interacciones medicamentosas moderadas – riesgo y probabilidad.....	63
Tabla 16-3 Interacciones medicamentosas leves – riesgo y probabilidad.....	68
Tabla 17-3 Clasificación de las interacciones según el grupo terapéutico.....	70
Tabla 18-3 Efectos Adversos y las posibles IEF asociadas según los parámetros clínicos	71
Tabla 19-3 Valores estadísticos para la relación entre IEF y EA.....	74
Tabla 20-3 Regresión logística binaria	78

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1 Inhibición enzimática	11
Figura 2-1 Inducción enzimática.....	12
Figura 3-1 APGAR para evaluar la condición del neonato.....	19
Figura 4-1 Test de Silverman para medir la Dificultad respiratoria.....	22

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-2 Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes neonatos ingresados en UCIN	35
Gráfico 2-2 Medidas de Frecuencia calculadas en el estudio	36
Gráfico 1-3 Principales patologías de ingreso al área de UCIN.....	40
Gráfico 2-3 Interacciones no farmacológicas.....	42
Gráfico 3-3 Mecanismos de acción de las Interacciones Graves, Moderadas y Leves	44
Gráfico 4-3 Principales interacciones sinérgicas	46
Gráfico 5-3 Principales interacciones de sinergismo negativo	49
Gráfico 6-3 Interacciones antagonistas reportadas.....	51
Gráfico 7-3 Principales interacciones metabolismo-inducción.....	54
Gráfico 8-3 Principales interacciones de Metabolismo Inhibitorio	55
Gráfico 9-3 Interacciones que actúan a nivel de excreción renal.....	57
Gráfico 10-3 Clasificación de las Interacciones según su Relevancia clínica.....	59
Gráfico 11-3 Principales interacciones graves.....	61
Gráfico 12-3 Principales Interacciones moderadas	67
Gráfico 13-3 Principales Interacciones Leves.....	69
Gráfico 14-3 Clasificación de interacciones por grupo terapéutico	70
Gráfico 15-3 Efectos adversos encontrados según los parámetros clínicos	72
Gráfico 16-3 Relación entre interacción fentanilo-morfina y efecto distres respiratorio.....	74
Gráfico 17-3 Relación entre interacción hidrocortisona-espironolactona; hidrocortisona- enalapril y efecto hipertensión	75
Gráfico 18-3 Relación entre interacción furosemida-salbutamol; furosemida-anfotericina y efecto hipokalemia	76
Gráfico 19-3 Relación entre interacción furosemida-moxifloxacino y efecto FRA	76
Gráfico 20-3 Relación entre furosemida-amikacina y efecto falla renal aguda	77

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas De Horn

Anexo B: Oficio de Solicitud emitido al Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora

Anexo C: Oficio de Presentación

Anexo D: Acta de Confidencialidad

Anexo E: Declaración de Anonimización de datos

Anexo F: Declaración de uso exclusivo de la información para la investigación

Anexo G: Oficio de aceptación en el HGOIA para la realización de la investigación

Anexo H: Perfil de Seguimiento Farmacoterapéutico empleado

RESUMEN

El objetivo de este estudio consistió en evaluar las interacciones medicamentosas (IMs) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA), durante un período de 3 meses, mediante el acceso a historias clínicas y empleo de bases de datos como Drugs 2.9, I Doctus 2.3.101 y Micromedex. El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) mediante la revisión de prescripciones médicas diarias y parámetros de laboratorio, permitió la identificación de IMs y sus principales efectos adversos asociados (EAs); posteriormente las IMs fueron clasificadas según su mecanismo de acción, grupo terapéutico y relevancia clínica. Se estudiaron un total de 50 pacientes, presentando una tasa de incidencia de 4,17 por 12 neonatos/día de estancia en UCI, con una tasa absoluta de 10 IMs/día y una mediana de 6 IMs/día. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS 25, para los test de Chi cuadrado, riesgo relativo (RR) y regresión logística multivariada (para obtención de odds ratio). Se registraron 835 IEF y 77 EA, las asociaciones más frecuentes fueron Fluconazol-Fentanilo (14%), Furosemida-Hidrocloruro (10%) y Fentanilo-Furosemida (4%) para interacciones graves, leves y moderadas respectivamente. Con un intervalo de confianza del 95% las interacciones Amikacina-Furosemida (OR=6,6), Fentanil-Morfina (OR=6,8), Moxifloxacino-Furosemida (OR=18,5), Hidrocortisona-Espironolactona-Enalapril (OR=24,4) y Furosemida-Anfotericina-Hidrocloruro-Salbutamol (OR=49,3), se asociaron a EAs potenciales. La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) constituye el área hospitalaria con mayor incidencia de interacciones entre fármacos en unidades de salud de 2do y 3er nivel de atención, siendo la polimedicación la principal causa de este problema relacionado con medicamentos (PRMs). Por tal razón, se considera que la intervención asistencial del Químico o Bioquímico Farmacéutico mediante sistemas de SFT, así como Farmacovigilancia activa permitirían reducir significativamente el número de IMs potenciales, contribuyendo a mejorar la calidad de prestación de salud por parte del personal y reducir el riesgo de complicaciones y/o prolongación de la estancia hospitalaria.

Palabras claves: <INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS> <UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES> <POLIMEDICACIÓN> <EFECTOS ADVERSOS> <ESTUDIO PROSPECTIVO> <HISTORIAS CLÍNICAS>

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate drug interactions (DI) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Isidro Ayora Gynecological -obstetric Hospital (IAGOH), over a period of 3 months, by accessing to medical records, and the use of databases such as Drugs 2.9, I Doctus 2.3.101 and Micromedex. Pharmacotherapeutic follow up (FU) through the review of daily medical prescriptions and laboratory parameters, allowed the identification of DI and their main adverse effects associated (AEA), subsequently the DI were classified according to their mechanism of action, therapeutic group and clinical relevance. A total of 50 patients were studied, presenting an incidence rate of 4.17 per 12 neonates / day of stay in the ICU, with an absolute rate of 10 DI / day and a median of 6 DI / day. The statistical analysis was carried out using SPSS 25, applying the Chi square test, relative risk (RR) and multivariate logistic regression (to obtain odds ratio). 835 IEF and 77 EA were registered; the most frequent associations were Fluconazole-Fentanyl (14%), Furosemide-Hydrocortisone (10%) and Fentanyl-Furosemide (4%) for serious, mild and moderate interactions respectively. With a 95% confidence interval the interactions Amikacina-Furosemide (OR = 6.6), Fentanyl-Morphine (OR = 6.8), Moxifloxacin-Furosemide (OR = 18.5), Hydrocortisone- Spironolactone- Enalapril (OR=24.4) and Furosemide-Amphotericin-Hydrocortisone-Salbutamol (OR = 49.3), were associated with potential ADR. The Intensive Care Unit (ICU) is the hospital area with the highest incidence of drug interactions in health institutions of 2nd and 3rd level of care, being the polymedication the main cause of this drug-related problems (DRPs) For this reason, it is considered that the assistance intervention of the Chemist or Pharmaceutical Biochemist through FU systems, as well as active Pharmacovigilance, would significantly reduce the number of potential DI, contributing to improve the quality of health care provided by the staff and reduce the risk of complications and / or prolongation of hospital stay.

Key words: <BIOCHEMISTRY>, <HOSPITAL PHARMACY>, <DRUG INTERACTIONS> <POLYMEDICATION> <ADVERSE EFFECTS ><PROSPECTIVE STUDY > <MEDICAL RECORDS>

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Al ser los medicamentos considerados como herramientas terapéuticas su finalidad se basa en mejorar la salud del paciente, sin embargo, el tratamiento farmacológico incluso dentro de las dosis terapéuticas puede desencadenar efectos adversos (EA). Estos pueden ser ocasionados principalmente por interacciones entre fármacos. De acuerdo con Gálvez (2016, p.155) la administración simultánea de diversos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas (IF) manifestándose en la modificación de sus efectos, ya sean éstos tóxicos o terapéuticos. Según su mecanismo de acción las interacciones entre fármacos (IEF) se clasifican en Farmacodinámicas dando lugar a efectos sinérgicos o antagónicos y Farmacocinéticas las cuales van actuar directamente en los procesos de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (Santibáñez et al., 2014: p. 547).

El estudio de los IEF y los EA inició mediante la creación de un programa de Farmacovigilancia (FV) en Chile en el año de 1995, en donde los datos obtenidos hasta el 2001 demostraron que el 31% de EA reportados se debían al uso de antimicrobianos, seguidos de los antipsicóticos, anticonvulsivos y antiinflamatorios no esteroideos (Plaza et al., 2010: pp. 453). Hernández y colaboradores (2018, pp. 408) indican que del total de EA prevenibles entre el 3-5% pueden estar relacionadas con interacciones farmacológicas, y la prevalencia de éstas en UCI han reportado entre el 11-85% de los casos. Existen pocos estudios sobre la relevancia clínica de las interacciones, sin embargo una investigación realizada en Brasil demuestra que del 70% de prescripciones analizadas, un 23% de ellas fueron relevantes (Moreira y Bortoli, 2011: p 10).

La población geriátrica se diferencia de otros grupos etarios principalmente por tres características: la polimedicación, poli patologías y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento; estos factores afectan directamente la naturaleza de los fármacos. Existe un gran número de estudios sobre IF y EA que se han enfocado en dicha población dejando a un

lado otros grupos que igualmente se encuentran expuestos y para los cuales no existen datos estadísticos (Soares y Oliveira, 2016; Hernández *et al.*, 2018).

Caribé y colaboradores (2013, p. 385) mencionan que la terapia farmacológica efectiva, segura y racional en neonatos, lactantes y niños es un tema que actualmente se encuentra en desarrollo para lo cual se requiere de un exhaustivo conocimiento del proceso ADME de los distintos fármacos empleados. Numerosos efectos adversos desencadenados por las interacciones entre fármacos no han sido notificadas o inclusive no fueron notificadas en el cuadro clínico del paciente llegando a ser mortales en varios de los casos. Sumado a la politerapia, la edad y el número de fármacos administrados, se ha observado que los días de hospitalización, las características propias del fármaco y del paciente constituyen factores de riesgo en la aparición de IF.

Es importante considerar que en todas las instituciones de salud se dispone de un equipo multidisciplinario, encargado de brindar conocimientos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones durante su estancia hospitalaria. Es así que el bioquímico farmacéutico es el encargado de establecer recomendaciones para un óptimo tratamiento farmacológico enfocándose en las interacciones entre fármacos que puedan desarrollar EA potencialmente peligrosos, por lo tanto el propósito de la presente investigación es identificar las principales IF mediante el empleo de diferentes bases de datos. Y así proponer alternativas para reducir el riesgo de posibles complicaciones, se destaca de igual forma, que existen muy pocos estudios sobre interacciones medicamentosas en neonatos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Justificación

El desarrollo de nuevos fármacos en las últimas décadas y la alta incidencia de EA permiten que la investigación de las IF reciba mayor atención. Estudios realizados en entornos hospitalarios a nivel internacional han demostrado que la aparición de IEF ocurre aproximadamente en el 40% de los pacientes hospitalizados de los cuales el 14 % desarrolla efectos adversos; en cuanto se refiere a ingresos por EA, éstos estarían asociados en un 10% a interacciones medicamentosas;

finalmente alrededor del 6% constituyen los efectos potencialmente peligrosos relacionados con interacciones (Díaz, 2018: p. 11).

Existen pocos estudios representativos sobre IEF en la población geriátrica a pesar de sus características, sin embargo, la población neonatal tampoco ha sido objeto de seguimiento. Los recién nacidos presentan condiciones especiales a nivel renal y hepático, mientras que los pacientes prematuros y de bajo peso al nacer presentan inmadurez metabólica y fisiológica, dichos factores alteran la farmacocinética de los medicamentos empleados e incrementan el riesgo de complicaciones, sobre todo ante el manejo de cuadros clínicos pluripatológicos y polimedicados. La presencia de varios efectos adversos o ineficacia terapéutica de ciertos fármacos obliga al Bioquímico Farmacéutico a identificar su relación con las asociaciones de fármacos prescritos y frecuentemente empleados en la práctica diaria. Todo eso permite establecer recomendaciones sobre la terapia eficaz para cada paciente con la finalidad de mejorar la salud de los mismos y disminuir los riesgos asociados a fármacos.

El objetivo principal de la investigación consiste en evaluar las interacciones medicamentosas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Gineco obstétrico Isidro Ayora, lo que permitirá identificar las asociaciones de medicamentos más frecuentes utilizados en la práctica clínica y evaluar el riesgo que estas representan tras su prescripción y administración. El estudio se basó en un análisis prospectivo para lo cual se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes para obtener datos estadísticos confiables que permitieron identificar las principales interacciones para posteriormente clasificarlos en base al mecanismo de acción del fármaco, relevancia clínica y grupo terapéutico. Se emplearon bases de datos como Drugs 2.9 ®, I Doctus 2.3.101 ® y Micromedex ®, y se realizó visitas asistenciales junto con los demás profesionales de salud logrando así llevar un seguimiento farmacoterapéutico óptimo. De igual forma, mediante la obtención de los parámetros clínicos entre ellos del perfil renal, hepático, cardíaco e infeccioso fue posible la identificación de efectos adversos asociados a la interacción de fármacos.

El Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora realiza este tipo de investigaciones con la finalidad de mejorar la salud de los neonatos y madres a través de la identificación y prevención de los problemas relacionados con medicamentos (PRM). La relevancia clínica se presenta sobre todo en pacientes ingresados a UCIN con interacciones medicamentosas, tema en el que se basa este

estudio. Para que la investigación se lleve a cabo fue necesario tramitar los permisos pertinentes en la institución de salud pública y la ESPOCH, los cuales fueron totalmente gratuitos y finalmente las bases de datos empleadas son de acceso libre, a excepción de IBM Micromedex ®, con un costo bastante accesible para cualquier profesional de salud.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Evaluar las Interacciones medicamentosas en el área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora en el período mayo-julio 2019.

Objetivos Específicos

- Identificar las combinaciones más frecuentes de medicamentos comprometidos en las interacciones medicamentosas prescritas en el área de cuidados intensivos neonatales mediante un estudio prospectivo.
- Clasificar las interacciones medicamentosas según el mecanismo de acción, la relevancia clínica y el grupo terapéutico.
- Describir las interacciones medicamentosas más frecuente en el área de cuidados intensivos neonatales y proponer estrategias de reducción de riesgo.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

Uno de los primeros estudios sobre la modificación de un fármaco por el uso concomitante de otro, inicia en los años cuarenta, los datos obtenidos por los investigadores sobre la administración simultánea de ácido paraaminobenzoico y salicilatos manifiestan que la eliminación renal de este último fármaco disminuyó a diferencia de su administración sola debido a una interacción de tipo farmacocinético. Años más tarde en varias fuentes bibliográficas se dieron a conocer casos clínicos que detallaban sobre la administración de dos fármacos y sus efectos benéficos o perjudiciales para el paciente. FORTRAN constituye la primera base de datos creada en el año de 1970 con aproximadamente 10.000 interacciones fármaco-fármaco de tipo físico químicas o incompatibilidades, posterior a ello en el año de 1978 usando un sistema informático Grenlaw y Zells crearon *Automated Drug Interaction Screening* (PADIS) una base de datos con alrededor de 24.000 interacciones con fármacos frecuentemente utilizados en Estados Unidos y otros en fase de investigación. Los programas fueron una herramienta importante utilizada por los farmacéuticos para recomendar una mejor alternativa farmacológica a los médicos en el caso que la prescripción evaluada e impresa muestre interacciones para cada paciente (Velásquez, 2008, p. 1087).

En cuanto se refiere al tema de interacciones fármaco- alimento no existía mucho interés por el mismo, a pesar de que en el año de 1963, Blackwell y colaboradores dieron a conocer este tipo interacción mediante un caso clínico en el cual se reportaron crisis convulsivas debido al uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y aminas biógenas principalmente tiramina, la interacción se basa en la inhibición del metabolismo de las aminas aumentando sus concentraciones plasmáticas en sangre y dando lugar a episodios convulsivos, años posteriores países como Brasil, Perú, España, Cuba entre otros aumentaron su interés por

esta área y empezaron a realizar publicaciones dando a conocer los posibles efectos adversos relacionados (Araujo, 2014; Madruga *et al*, 2018).

El parto prematuro (PP) constituye una de las principales causas de ingreso neonatal al área de UCI teniendo altos índices de morbi-mortalidad alrededor del 75% sin tomar en cuenta las malformaciones congénitas, su incidencia se manifiesta alrededor del 9 al 11%. Sus principales factores de riesgo constituyen infección en la madre, bajo peso antes de la gestación, edad materna menor de 18 y mayor de 40 años, es importante mencionar que la EG (edad gestacional) se encuentra directamente relacionada al índice de supervivencia de los neonatos (Hopkins, 2005: p. 121). Varios estudios sugieren que la realización de cesárea aumenta la probabilidad de supervivencia neonatal, sin embargo, Cabero (2007, p. 1031) en su estudio demuestra mediante significancia estadística que la mortalidad en neonatos no mejora por realización de cesárea, de lo contrario aumenta el riesgo de muerte materna.

1.2. Interacciones Farmacéuticas o No Farmacológicas

Al hablar de interacciones farmacéuticas Madrigal y Amariles (2017, p. 59) al igual que Samano y Sánchez (2011, p. 5) hacen referencia a las incompatibilidades físicas o químicas por la asociación de dos o más fármacos que ocurren generalmente fuera del organismo, siendo las más comunes en la preparación de bolsa para infusión o al realizar la administración de fármacos mediante un sistema “Y” comprometiendo así la eficacia terapéutica del paciente, se pueden agrupar dependiendo a sus cambios físicos y al tiempo de aparición.

- Incompatibilidad física inmediata: este tipo de interacción da lugar a la formación de cristales o precipitados de manera inmediata tras la mezcla. Un claro ejemplo se presenta tras la asociación de Albúmina y Vancomicina que tras su mezcla inmediatamente se visualiza un precipitado gelatinoso blanco (Madrigal, & Amariles, 2017: p. 71)
- Formación de cristales y precipitados en mayor tiempo: generalmente estas interacciones no se presentan instantáneamente como las anteriores, ya que puede tardar entre varios minutos hasta horas en evidenciarse la incompatibilidad; Furosemida y Vancomicina al administrarse por el mismo IV puede dar lugar a precipitados y mayor número de partículas minutos después de su asociación (Madrigal, & Amariles, 2017: p. 76).

- Cambio de color, mayor turbidez y mayor número de partículas: el uso concomitante por la misma vía de ceftazidima y midazolam constituye una incompatibilidad visible en el cual se aumenta la turbidez y se da un cambio de color (Madrigal, & Amariles, 2017: p. 80).
- Inactivación del principio activo: en la práctica clínica la más habitual resulta ser la prescripción de Ampicilina y Gentamicina la cual constituye una interacción no visible. Sin embargo, la ampicilina inactiva a los aminoglucósidos por lo tanto la eficacia terapéutica de gentamicina se pierde al administrarse en el mismo IV (Madrigal, & Amariles, 2017: p. 70).

Finalmente, Abellón y colaboradores (2015, p.19) indican que la vía de administración intravenosa presenta mayor riesgo a diferencia de otras vías.

1.3. Interacciones Farmacológicas

Una interacción farmacológica hace referencia a la modificación de un efecto terapéutico por el uso concomitante de dos o más fármacos. El parto, el medio ambiente y los microorganismos constituyen factores de riesgo que pueden influir en el crecimiento y desarrollo del neonato, además por la inmadurez de sus órganos se vuelven más vulnerables, es por ésta razón que se vuelve necesario el uso de varios fármacos (2015, p. 390). Flores y colaboradores (2016, p: 227) indican que estas asociaciones pueden dar como resultado efectos deseables o indeseables para el paciente según sea el caso, a continuación se muestran las interacciones según su mecanismo.

1.4. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según se mecanismo de acción

1.4.1. Interacciones Farmacodinámicas

Las interacciones Farmacodinámicas son aquellas en el que los efectos de un fármaco se encuentra alterado por otro en los órganos diana o receptores sobre los que actúa, generalmente son prevenibles ya que están directamente relacionadas con los efectos que cumplen cada fármaco, ya sean estos terapéuticos o adversos (Tafur, 2017: p.218).

1.4.1.1. Sinergismo Positivo

El sinergismo se debe a la potenciación del uso de dos o más fármacos en algunos casos empleados de forma frecuente en la práctica clínica, es decir con un efecto positivo para el paciente. Un caso particular empleado con frecuencia en UCIN es el uso de fentanil y midazolam. En neonatos que requieren de ventilación mecánica es necesario administrar un fármaco sedante que disminuya el riesgo de extubación accidental siendo el Midazolam el de mayor elección, sumado a ello el fentanilo tras infusión continua resulta ser significativa útil para alcanzar en menor tiempo una mejor sedación (Brandstrup, 2010: p.23).

1.4.1.2. Sinergismo Negativo

En la mayoría de los casos la potenciación de estos efectos suelen ser perjudiciales para el paciente ya que su efecto terapéutico es negativo. El efecto aditivo de los EA entre dos o más fármacos, se asocia a una mayor incidencia, varias de las principales interacciones de este tipo constituyen: el síndrome serotoninérgico, prolongación del intervalo QT y torsada de pointes, las cuales se detallan a continuación (Aldaz, 2012: p.16).

- Síndrome serotoninérgico

Se caracteriza por el aumento de la actividad de la serotonina, representado por signos y síntomas a causa de una excesiva neurotransmisión, los cuales incluyen disfunción autonómica, anormalidades neuromusculares y cambios neurológicos (Carrillo, 2011; Patten, 2015; Espinaco, 2017). Entre los fármacos empleados en UCIN que pueden desencadenar en este síndrome se encuentran: fentanil, dopamina y linezolid (Aldaz, 2012: p.18)

- Prolongación del intervalo QT y torsada de pointes

Generalmente los fármacos antiarrítmicos de los grupos IA y III, pueden generar prolongación del intervalo QT, lo cual puede dar lugar a arritmias ventricular e incluso llegar a ser letales por la aparición de la torsada de pointes (Garrido y Delgado, 2014: p.153). Asenjo (2009: p.) indica que la disfunción ventricular constituye el principal factor de riesgo en la prolongación del intervalo QT, además de la polifarmacia con fármacos que actúan directamente afectando esta condición o indirectamente mediante la alteración de los niveles de Ca, Na, K y en menor cantidad Mg. Entre los fármacos utilizados en UCIN que pueden evolucionar a este tipo de condiciones se

encuentran: ciprofloxacino, claritromicina, fluconazol, levofloxacino, moxifloxacino y octeotrida (Aldaz, 2012: p.18).

1.4.1.3. Antagonismo

Una interacción antagónica se da tras la administración de fármacos, en el que uno de ellos disminuye o evita el efecto de otro (Consolini, 2017: p. 203). Ciertos corticoides antagonizan los efectos de los antihipertensivos. Un claro ejemplo se manifiesta tras el empleo de enalapril un profármaco que un vez transformado en enaprilato en el organismo da lugar a la inhibición de la angiotensina, lo que provoca una menor producción de aldosterona y por ende disminución de la reabsorción de sodio, mecanismo de acción que se encuentra totalmente antagonizado por el uso de hidrocortisona ya que presenta efectos hipertensivos dando lugar a la retención de Na. (Rodríguez & Espinoza, 2016; Willian, et.al. 2019)

1.4.2. Interacciones Farmacocinéticas (ADME)

1.4.2.1. Absorción

Consolini y Ragone (2017, p: 183) definen la absorción de un fármaco como su paso hacia la circulación sistémica tras su administración, se encuentra mediado por la biodisponibilidad que determina la cantidad de fármaco inalterado que llega al plasma para distribuirse a los órganos diana y cumplir su efecto terapéutico. Todos los fármacos orales pasan por el proceso de liberación y absorción, mientras que, los intravenosos son administrados directamente a circulación sistémica. Las interacciones relacionadas con la absorción dependen de la biodisponibilidad, la cual suele verse disminuida o modificada por cambios en el pH gastrointestinal, formación de quelatos, alteración de la absorción y toxicidad gastrointestinal (Aldaz, 2012: p. 24). Sin embargo, en UCIN la mayoría de los fármacos prescritos son de administración IV por lo cual este tipo de interacciones son muy limitadas.

1.4.2.2. Distribución

Los fármacos una vez que se encuentran en la circulación sistémica, se desplazan ya sea de forma libre o unida a proteínas siendo la albúmina la más importante. Juárez y colaboradores (2009: p. 26); y Noda y Vidal (2010: p.) mencionan que únicamente la fracción libre tienen efecto terapéutico por su capacidad de difundir a los distintos tejidos. La administración simultánea de dos fármacos que presenten una alta unión a proteínas puede provocar toxicidad para el paciente.

Saavedra y colaboradores (2008: p. 253) nos dan a conocer algunas características de distribución en el RNPT (recién nacido pretérmino); el agua extracelular y la cantidad de agua corporal juegan un papel muy importante en el recién nacido tanto en el a término como en el pretérmino, alcanzando un 65% en éste último grupo. Su importancia radica en un mayor volumen de distribución (vd) para aminoglucósidos en comparación a los adultos (20%). Sumado a ello existen dos razones por las cuales la unión a proteínas es menor en neonatos, principalmente se debe a una limitada capacidad de unión, además de una cantidad inferior de proteínas, siendo la alfa-1-glicoproteína la más evidente ya que sus concentraciones se hallan de 2 a 3 veces menos. Existen casos en los cuales la bilirrubina sérica aumenta por alteración fisiológicas, logrando desplazar a los fármacos y dejándolos de forma libre, pudiendo causar en la mayoría de los casos toxicidad lo cual ocurre en la administración de fenitoína empleada para crisis convulsivas (Juárez, et.al, 2015: p. 393).

1.4.2.3. Metabolismo

El metabolismo y la excreción constituyen los principales responsables de la eliminación de los fármacos. A través del metabolismo se da una modificación de los fármacos haciéndolos menos activos y más polares para su eliminación, así lo manifiesta González (2016, p. 655) en su estudio.

Aldaz y colaboradores (2012: p. 33) nos dan a conocer sobre el metabolismo de Fase 1 en donde se dan reacciones de óxido –reducción alterando grupos funcionales, o hidrólisis para romper enlaces ésteres o amidas. En esta fase se introducen grupos funcionales polares a las moléculas

-OH, NH₂, COOH. La enzima protagonista del proceso metabólico es la CYP 450, las subfamilias enzimáticas más importantes se muestran a continuación.

- CYP 3A4: presente entre el 30-40%, se sintetiza en el hígado y la mucosa del intestino razón por la cual se encuentra implicado en el metabolismo de primer paso de varios fármacos. Los principales fármacos inhibidores de CYP 3A4 prescritos en el área de UCIN lo constituyen el fluconazol, claritromicina, ciprofloxacino, metronidazol, siendo los dos primeros inhibidores fuertes, en contraparte los fármacos inductores utilizados son dexametasona, fenitoína y fenobarbital.
- CYP 2A9: a pesar de ocupar un papel secundario se encarga de la metabolización de varios fármacos de estrecho margen terapéutico. Los fármacos inhibidores e inductores de la CYP 3A4 son los mismos para esta enzima a excepción de la Claritromicina y Dexametasona.

La inhibición enzimática generalmente causa toxicidad por el aumento de las Cp del fármaco en sangre, la Figura 1-1 nos muestra las Cp en razón al tiempo y como éstas superan el intervalo terapéutico.

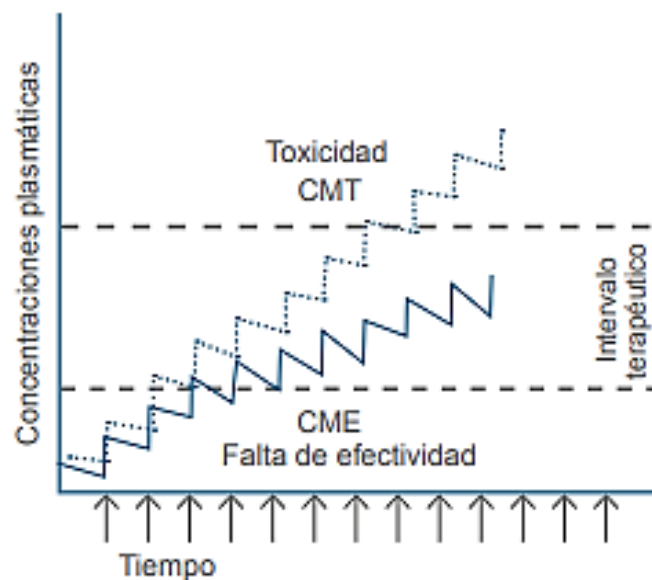


Figura 1-1 Inhibición enzimática

Fuente: (Aldaz, et.al. 2012)

La inducción enzimática por el contrario indica que las Cp en relación con el tiempo disminuyen dando lugar a una falla terapéutica o disminución de la efectividad, como puede observarse en Figura 2-1, la Cp se encuentra por debajo de la concentración mínima efectiva (CME)

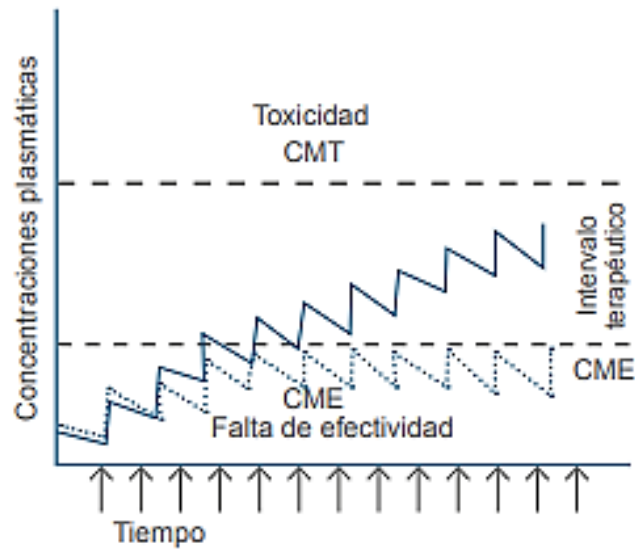


Figura 2-1 Inducción enzimática

Fuente: (Aldaz, et.al. 2012)

En el metabolismo de Fase 2 los metabolitos generados en la fase 1, se unen a moléculas endógenas haciéndolas más solubles. Sin embargo, estas reacciones de conjugación se encuentran disminuidas en los neonatos ya que el ácido glucorónico no alcanza valores hasta los 24 o 30 meses vida, es por ello que el tiempo de vida media de los fármacos suele prolongarse (Saavedra, I., et.al. 2008: p. 254)

1.4.2.4. Excreción

Los metabolitos que se generaron en las fases metabólicas anteriormente mencionadas requieren ser eliminadas del organismo con el propósito de evitar toxicidad, los principales órganos encargados de su eliminación lo constituyen los riñones, el hígado, intestinos y sistema biliar.

El riñón constituye el principal órgano depurador del organismo, los mecanismos de excreción renal no se encuentran totalmente desarrollados al nacimiento existiendo así una alteración farmacocinética para los fármacos que se eliminan por esta vía. Según Saavedra y colaboradores (2008, p.255) el RNPT presenta un número disminuido de nefronas, y su velocidad de filtración y flujo sanguíneo renal se normalizan a partir de los dos años es por ello importante la monitorización de los fármacos prescritos. Los fármacos que se eliminan frecuentemente por vía renal son los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), furosemida, vancomicina, y penicilinas (Juárez, et.al., 2015: p. 393).

1.5. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según su desencadenante

1.5.1. Interacciones Fármaco-Fármaco

Resulta de la administración de dos o más fármacos, se presenta en la mayoría de los casos de interacciones, en las cuales se debe evaluar el riesgo/beneficio, tal es el caso de neonatos en UCIN. Los escasos estudios enfocados en la magnitud de dichas asociaciones son limitantes para la toma de decisiones, además existen diversos factores de riesgo que se deben tomar en cuenta: el total de fármacos administrados, días de estancia hospitalaria, sexo, edad, peso, características del fármaco, patologías presentes, antecedentes familiares, etc (Brumós, 2014: p. 2014). La incidencia de las IEF varía de 3-5% en pacientes que reciben pocos fármacos, sin embargo, existen pacientes que reciben hasta 20 fármacos al día, hecho bastante frecuente en UCI, estas cifras pueden ascender hasta un 20% y de estas únicamente el 10% han sido identificables (Morón & Levy, 2002; Santibañez, et.al, 2014)

1.5.2. Interacciones Fármaco-Alimento

También conocidas como interacciones fármaco-nutriente son aquellas que aparecen tras la administración de alimentos y fármacos, su uso concomitante da lugar a incompatibilidades o cambios en el proceso ADME, en neonatos está directamente relacionado con el soporte nutricional, paciente y medicación (Calvo, et.al, 2008: p.19). La nutrición parenteral (NPT) es indicada con frecuencia en RNPT y permite restablecer o mantener el estado nutricional mediante el aporte necesario de calorías para cada paciente, es importante tomar en cuenta que

varios fármacos pueden dar lugar a interacciones con NPT (Quirós, 2018, p.226). Tal es el caso de los glucocorticoides (hidrocortisona, dexametasona) que presentan incompatibilidad con el soporte nutricional disminuyendo el uso de glucosa periférica, aumento de la gluconeogénesis y síntesis de glucosa a partir del piruvato mitocondrial hepática, dando como resultado hiperglicemias insulino resistentes (Palacios, 2010: p. 46).

1.5.3. Interacciones Fármaco-Enfermedad

Este tipo de interacción ocurre tras la complicación de una enfermedad por el uso de un fármaco, lo cual podría considerarse incluso como una contraindicación. Castro (2015, pp. 53) da a conocer un claro ejemplo: un paciente diabético que ingresó por exacerbación de su enfermedad obstructiva crónica (EPOC) para lo cual el médico prescribe esteroides generando en él crisis hiperglicemias que afecta a su patología de base.

1.5.4. Interacciones Fármaco-Polimorfismo genético

Existen alteraciones genéticas que pueden dar lugar a interacciones farmacológicas. Las personas presentamos dos copias de alelos, sin embargo, existen grupos étnicos en los cuales varían, razón por la cual su respuesta a los fármacos es completamente distinta al resto. Aproximadamente el 1% de la población presenta polimorfismo genético un claro ejemplo son las personas de origen caucásico y europeo quienes constituyen entre el 5-10% de metabolizadores lentos, para este tipo de casos se requiere una dosis terapéutica individualizada (Aldaz, et.al. 2012; Álvarez, et.al. 2005).

1.6. Clasificación de las Interacciones farmacológicas según su relevancia clínica

Para evaluar la relevancia clínica (Riesgo) de una interacción es necesario establecer la gravedad y la probabilidad de estas, para ambos casos se clasifican en tres categorías como se muestra a continuación:

1.6.1. Interacciones según su gravedad

1.6.1.1. Interacciones graves

Este tipo de interacciones puede causar lesión o daño al paciente. Es necesario tomar precauciones ya que en la mayoría de los casos el riesgo supera al beneficio. Los principales riesgos negativos asociados al uso concomitante de fármacos en este tipo de casos constituyen hospitalización, incapacidades permanentes, o inclusive la muerte (Pinos, et.al, 2018: p. 236). Tal es el caso de reportes clínicos acerca de las interacciones de ceftriaxona y gluconato de calcio (NPT, solución de Ringer o la Hartmann) dando como resultado el fallecimiento de neonatos por formación de precipitados de la sal en riñón y pulmones (Zeng, et.al. 2017; Steadman, 2010).

1.6.1.2. Interacciones moderadas

Pinos y colaboradores (2018, p. 236) en su estudio sobre la relevancia clínica de las interacciones indican que para este tipo de interacciones es necesario realizar un seguimiento farmacoterapéutico del paciente, ya que en muchos casos es importante recomendar el cambio o empleo de otros fármacos que no causen dicha interacción pero contribuyan a la terapia. Un estudio realizado en España por Martínez (2015: p. 283) indica que una de las interacciones más frecuentes son quinolonas (ciprofloxacino) y furosemida, al ser una interacción Farmacodinámica sinérgica puede dar lugar a prolongación del intervalo QT y torsade de pointes, razón por la cual se debe mantener una farmacovigilancia o modificar la farmacoterapia.

1.6.1.3. Interacciones leves

Generalmente las interacciones leves no requieren de intervención farmacéutica ni cambio o modificación de farmacoterapia ya que en su mayoría el beneficio supera al riesgo (Pinos, et.al, 2018: p. 236). La administración simultánea de dobutamina y vancomicina dan lugar a un ejemplo de este tipo, el cual se expresa en términos farmacocinético específicamente a nivel de

excreción, ya que se ha observado un aumento del aclaramiento de vancomicina con posible reducción de la terapia del antimicrobiano.

1.6.2. Interacciones según su probabilidad

Para establecer la probabilidad de una interacción se requiere emplear el Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF), el cual evalúa mediante la puntuación establecida y considera varios criterios entre ellos información documentada y parámetros clínicos de cada paciente. La escala de probabilidad de Horn se puede apreciar en el Anexo A.

1.6.2.1. Definida

Pino (2016, p.121) menciona que para que una interacción sea catalogada como definida o probada debe encontrarse documentada en metaanálisis. Aldaz y colaboradores (2013, p. 75) indican que la misma debe ser >8 puntos tomando en cuenta EPIF.

1.6.2.2. Probable

Para que una interacción sea clasificada como probable debe estar documentada en más de 3 casos clínicos y estudios analíticos o reporte de casos (Pinos, et.al, 2016: p. 121), y su puntuación varía entre 5-8.

1.6.2.3. Posible

Esta interacción es la menos documentada, y solo requiere estar plasmada en al menos 1 reporte de caso o ser mencionada por un comité de expertos en base al mecanismo de acción de la

interacción fármaco objeto/ desencadenante. La puntuación según EPIF para que la interacción sea considerada posible varía entre 1-4 puntos (Aldaz, et.al, 2013: p.75)

1.6.3. Tipo de Riesgo

Con relación a la gravedad y la probabilidad se obtiene el riesgo de las interacciones, el cual se subdivide en cuatro categorías

1.6.3.1. Riesgo Nivel tipo I- Muy alto

El uso concomitante de estos fármacos es totalmente contraindicado. Resulta de la asociación de una interacción Definida o Probable (probabilidad) con Grave (gravedad), lo cual se manifiesta en la tabla 1-1 de color rojo (Pinos, et.al, 2018: p. 236).

1.6.3.2. Riesgo Nivel tipo II – Alto

En este tipo de farmacoterapia es necesario realizar un ajuste de dosis valorando los signos, síntomas y parámetros clínicos de cada paciente, verificando de igual manera la seguridad y efectividad del tratamiento. Resulta de la agrupación de Posible y Grave, o Definida y Probable con Moderada, en la tabla 1-1 se manifiestan de color anaranjado (Pinos, et.al, 2018: p. 236).

1.6.3.3. Riesgo Nivel tipo III – Medio

Pinos y colaboradores (2018, p. 328) indican que para este tipo de riesgo, se requiere evaluar los signos y síntomas de los pacientes mientras se lleve a cabo la terapia farmacológica. El riesgo medio está directamente relacionado con las siguientes asociaciones Posible y Moderada; Definida o Probable con Leve, en la tabla 1-1 se manifiestan de color amarillo.

1.6.3.4. Riesgo Nivel tipo IV- Bajo

Finalmente, el riesgo Bajo resulta de una única combinación Posible y Leve, la cual no tiene mayor significancia clínica por lo cual no requiere intervención. En la tabla 1-1 se manifiesta de color verde (Pinos, et.al, 2018: p. 236).

Tabla 1-1 Tipo de Riesgo de una interacción

Gravedad	Probabilidad		
	Probada	Probable	Posible
Grave	Tipo I	Tipo I	Tipo II
Moderada	Tipo II	Tipo II	Tipo III
Leve	Tipo III	Tipo III	Tipo IV

















Fuente: Pinos, et.al, 2018

1.7. Características fisiológicas de la población neonatal

Generalmente se considera sano a un recién nacido a término (RNT) cuando nace ≥ 37 semanas de gestación, peso entre 2500 y 4000 g, siempre y cuando su examen físico e historia familiar y perinatal así lo garanticen (Doménech, 2008: p. 19). Rellen (2008, p. 68) menciona que es importante considerar que una alta incidencia de muerte neonatal ocurre en recién nacidos prematuros siendo los “muy pretérminos” y “pretérminos extremos” los más vulnerables.

1.7.1. Anatomía General del neonato

De acuerdo con Doménech (2008, p. 20) se requiere realizar la valoración necesaria e inmediata con el propósito de identificar si el recién nacido requiere de monitorización e ingreso a UCIN. Al momento del nacimiento todos los recién nacidos son evaluados mediante varios parámetros entre ellos: aspecto, pulso, gesticulación, actividad y respiración (APGAR) al 1 y a los 5 minutos en una escala que va del 1-10 con la finalidad de determinar su condición física (Gutiérrez, 2019, p. 36). El test del APGAR se muestra en la Figura 4-1

	0 puntos	1 punto	2 puntos	Total de puntos
Actividad (tono muscular)	Flacidez 	Cierta flexión de las extremidades 	Movimiento activo 	
Pulso	Ausente 	Menos de 100 lpm 	Más de 100 lpm 	
Gesticulación (reflejo)	Ausente 	Mueca 	Mueca, estornudo y tos 	
Apariencia (color de piel)	Azulado o pálido 	Cuerpo rosado, extremidades azules 	Completamente rosa 	
Respiración	Ausente 	Lenta, irregular, llanto débil 	Llanto vigoroso y fuerte 	

Severamente deprimido	0-3
Moderadamente deprimido	4-6
Excelente condición	7-10

Figura 3-1 APGAR para evaluar la condición del neonato

Fuente: (Hearse, 2015)

Los recién nacidos préterminos se dividen según su peso de nacimiento; considerados de bajo peso al nacer si son menores a 2500 g, en la categoría de peso muy bajo al nacer se encuentran los que pesan menos de 1500g, finalmente aquellos neonatos en quienes su peso es inferior a 1000 g son considerados de peso extremadamente bajo; por el contrario en cuanto se refiere a su edad gestacional quienes nacen antes de las 37 semanas de gestación se les considera Prétermino leve, aquellos con una EG inferior a 35 son denominados Prétermino moderado, por último los neonatos nacidos antes de las 32 semanas son préterminos extremos (Rellen, 2008; Gamarra, et.al, 2005).

1.7.2. Perfil neurológico

De acuerdo con Statello y colaboradores (2018, p.2534) las afecciones cerebrales graves tales como meningitis y encefalopatía hipóxico-isquémica, están directamente relacionadas con los neonatos prematuros, dando como resultado la presencia de convulsiones. Un cerebro en desarrollo constituye un factor de riesgo ya que es más propenso a las convulsiones que un cerebro maduro.

La meningitis constituye la inflamación de las meninges y alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), para su diagnóstico ya sea ocasionada por bacterias, virus u hongos se requiere de un cultivo de LCR, en cuanto a sus factores de riesgo lo constituyen RNPT y una ruptura de membranas con una exposición mayor a 18h (Álvarez, et.al, 2010: p.101). Lewis y colaboradores (2017, p. 233) indican que esta patología tiene un alto índice de morbilidad mundial la cual se encuentra entre 0,8 y 6,1 casos por 1.000 nacidos vivos.

Romero y colaboradores (2004, p.143) mencionan en su estudio que la encefalopatía hipóxico-isquémica constituye un síndrome ocasionado por una disminución de oxígeno y flujo sanguíneo, dando lugar a depresión respiratoria y muscular, y en ciertos casos convulsiones, por esta razón se la considera como la principal causa de daño neurológico en recién nacidos.

Las convulsiones en el recién nacido presentan origen multifactorial principalmente por las alteraciones descritas anteriormente, sumado a ello la hipocalcemia y uso de fármacos puede dar lugar a este tipo de crisis. Su incidencia oscila entre 0,2-1,4% de todos los recién nacidos, valores que pueden aumentar hasta un 20% si se trata de RNPT con peso menor a 1500 g (Robaina, 2010; Troncoso, et.al. 2001). Uno de sus principales criterios para el ingreso a UCIN se debe a la presencia de síndrome convulsivo en estadio agudo (Mena, et.al 2005; p: 20).

1.7.3. Perfil cardiovascular

Uno de los órganos más difíciles de estudiar debido a su compleja anatomía y al gran porcentaje de anomalías de gran importancia es el corazón. Resulta necesario realizar un diagnóstico

principalmente de aquellas afecciones cardíacas congénitas (Corona, et.al. 2016: 571). La frecuencia cardíaca en un recién nacido normal varía entre 120-160 lpm (Cannizzarro & Paladino, 2011: p.66), por otra parte la presión arterial según Pejovic y colaboradores (2007, p. 252) varía de acuerdo a los días de nacimiento y la EG. Para RNPT hasta el día 7 su TAM oscila entre 29-45 mmHg a partir del mes se encuentra en valores de 42-56 mmHg. Por el contrario, para los RNT hasta el séptimo día de vida sus valores se encuentran entre 44-58 mmHg y desde el día 30 oscila entre 55-63 mmHg.

Garrido & Delgado (2014, p.148) mencionan que las arritmias cardíacas constituyen alteraciones del ritmo cardíaco, en el recién nacidos la mayoría suelen ser benignas, sin embargo, presentan un alto índice de morbi-mortalidad en pacientes en los cuales falla la terapia farmacológica. Es importante diferenciar el tipo de arritmia que se presentan en pediátricos y neonatos, en este último grupo se ha observado con más frecuencia taquiarritmias, síndrome de prolongación del intervalo QT, Arritmia sinusual y bradicarritmias. Siendo así que el principal criterio de ingreso para UCIN consiste en inestabilidad cardio - circulatoria (Mena, et.al 2005: p. 20).

1.7.4. Perfil metabólico

La disminuida reserva de grasa corporal 16% en RNT, y pudiendo llegar a un 7% en el RNPT, parámetros que junto a la escasa producción de calor afecta a la termorregulación, observando en la mayoría de los casos hipotermia (Rellan, et.al, 2008: p. 73).
















Rellan y colaboradores (2008: p. 73) dan a conocer que en el metabolismo hidrosalino el peso corporal del RNPT se encuentra representado por más del 80% de agua. La reabsorción de sodio se encuentra impedida así como también la excreción de Ca y P no se mantiene en equilibrio, debido a su inmadurez renal. Existen casos en los cuales se presenta acidosis metabólica tardía debido a la alimentación con fórmula que reciben los neonatos, en quienes la capacidad de excretar los ácidos de las proteínas se encuentra disminuida.

En cuanto se refiere al metabolismo de los hidratos de carbono, la hipoglucemia está caracterizada debido a los bajos depósitos de glucógeno, sin embargo, la regulación de insulina

no se encuentra regulada en los RNPT dando lugar a hiperglicemias (Rellan, et.al, 2008: p. 73). Finalmente, Cannizzaro y Paladino (2011, p. 69) dan a conocer que las bajas cantidades de proteínas especialmente albúmina dan lugar a mayor cantidad de fármaco libre pudiendo ser tóxicos principalmente en aquellos de estrecho margen terapéutico.

1.7.5. Perfil respiratorio

El RNT generalmente mantiene de 40 – 60 respiraciones por minuto, para medir la dificultad respiratoria neonatal se emplea el Test de Silverman (Zamora, M 2018; p 20), como se muestra a continuación:

signo	0	1	2	Total
Elevación de tórax y abdomen	Sincronizado 	Poca elevación en inspiración 	Desbalance torácico abdominal 	↓
Tiraje costal	No existe 	Apenas visible 	Marcado 	
Retracción xifoidea	Ausente 	Apenas visible 	Marcado 	
Aleteo nasal	Ausente 	Mínimo 	Marcado 	
Quejido	Ausente 	Auditible con estetoscopio 	Auditible sin estetoscopio 	

Dificultad respiratorio	Pronóstico	
Sin dificultad	Excelente	0
Ausente o leve	Satisfactorio	1-4
Moderada	Grave	5-8
Severa	Muy grave	9-10

Figura 4-1 Test de Silverman para medir la Dificultad respiratoria

Fuente: (Ortega, et.al. 2010)

Uno de los criterios más importantes para el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos consiste en presentar SDRA para lo cual se considera necesario iniciar con oxigenoterapia, existen ciertos neonatos que requieran apoyo ventilatorio (Mena, et.al 2005: p. 135).

En concordancia con Rellan y colaboradores (2008, p. 70) mencionan que la inmadurez neurológica, la debilidad de la musculatura respiratoria, pulmones con desarrollo alveolar disminuido, deficiencia en la producción de surfactante y una membrana alveocapilar aumentada en su grosor, constituyen los principales factores que comprometen la función pulmonar de los neonatos. Las patologías del tracto respiratorio forman parte de una de las principales causas de morbi-mortalidad representada por SDR o EMH. El uso de cafeína no solo disminuye la aparición de apneas (25%) en los neonatos sino también contribuye de forma significativa en reducir la incidencia de broncodisplasia pulmonar en un 10% (Carrera, 2015; Solari, 2013).

1.7.6. Perfil digestivo

Únicamente a partir de la semana 32-34 se desarrolla la capacidad de succión y la coordinación para la deglución, adicional a ello la motilidad intestinal reducida constituyen factores para que los RNPT presentan con frecuencia evacuación lenta y reflujo gastroesofágico. El uso frecuente de fórmula y NPT constituyen los principales soportes nutricionales (Rellan, et.al, 2008; p: 72).

Los principales defectos congénitos a nivel abdominal lo constituyen la gastrosquisis y la onfalocele los cuales se caracterizan por protrusión de vísceras, se requiere de un diagnóstico precoz y tratamiento quirúrgico para que el neonato pueda sobrevivir. Sus principales diferencias se detallan en la tabla N° 1-1

Tabla 2-1 Principales diferencias entre gastrosquisis y onfalocele

Gastrosquisis		Onfalocele
Origen	Genético o cromosómico	Se han propuesto factores externos no demostrable
Localización	Protrusión por una abertura (generalmente derecha) del cordón umbilical	Protrusión a través del cordón umbilical

Tamaño	Menor a 4 cm	Mayor a 4 cm
Órganos involucrados	Intestino, estómago, vesícula y vejiga	Hígado, estómago, intestino
Otras características	Cubierto solo por el peritoneo visceral	Cubierta por una capa transparente, delgada (amnios y peritoneo parietal)
Mortalidad	4-27% debido a complicaciones intestinales	30% por malformaciones asociadas

Fuente: Campos & Sánchez, 2004; Nazer, 2006

Elaborado por: Fernanda Guaygua, 2019

1.7.7. Perfil renal

Durante el período de gestación la placenta es la encargada de mantener el balance hidroelectrolítico y la homeostasis del bebé, sin embargo, de forma extrauterina los riñones son los encargados de esa función, así como también de eliminar toxinas generadas a partir del metabolismo, secreción de hormonas y regulación de volumen y composición de líquido extracelular (García y Cordero, 2011: p. 162).

Solís y Menéndez (2006, p. 135) manifiestan en su artículo que para la determinación de la función renal es necesario evaluar la creatinina en sangre y a partir de esta realizar el cálculo para la obtención del filtrado glomerular (FG), los valores varían dependiendo de si se trata de un RNPT o RNT siendo valores normales de FG 10-15ml/min/1,73m² y 15-20 ml/min/1,73m² respectivamente. La creatinina al momento del nacimiento se encuentra elevada pero disminuye significativamente durante las dos o tres semanas de vida. En el caso de prematuros debido a una reabsorción tubular de creatinina puede dar lugar a un aumento transitorio de la misma. Para el cálculo del FG se emplea la fórmula de Schwartz:

$$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{Contante K}}{\text{creatinina en sangre}}$$

En donde la constante K varía según la edad del neonato, siendo esta generalmente de 0,33 para prematuros y 0,45 en RNT.

En concordancia con Cannizzaro y Paladino (2011, p.70) debido a la inmadurez renal y disminución del FG en neonatos pretérminos el tiempo de vida media de los fármacos administrados se prolonga, es por esta razón que la administración de los mismos se realiza con mayores intervalos de tiempo.

En cuanto refiere a la diuresis mínima en RNT es de 1 ml/Kg/hora mientras que en RNPT su valor se encuentra en 0,5 ml/Kg/hora, dando lugar a oliguria en cifras menores a las mencionadas, de lo contrario para establecer una poliuria el volumen de la diuresis debe ser mayor de 3 o 6 lo que da lugar a pérdidas de líquidos con resultados negativos (Pérez y Marín, 2014: p. 41). La osmolaridad urinaria en el RNT oscila entre 600-800 mOsm/L disminuyendo para los pretérminos llegando a valores de hasta 400-500 mOsm/L, aumentando así el requerimiento de agua en este último grupo (García y Cordero, 2011: p. 162).

Una de las patologías renales más frecuentes principalmente en RNPT ingresados en UCIN es la Falla Renal Aguda (FRA), los principales factores de riesgo incluyen la inmadurez de sus riñones, cirugías cardíacas (20-40%) y sepsis, todo eso sumado a la administración de varios fármacos nefrotóxicos, su diagnóstico se establece mediante parámetros clínicos que indiquen oliguria o anuria, desequilibrio de electrolitos, así como también la presencia de edemas. (Barboza, et.al, 2005; Antón y Fernández, 2014).

1.7.8. Perfil infeccioso

Coronell y colaboradores (2009, p.59) manifiestan que las alteraciones inmunitarias se encuentran totalmente relacionadas con la EG, razón por la cual los RNPT son más susceptibles a infecciones, datos estadísticos indican que de cada mil prematuros que nacen 19 se ven afectados por sepsis neonatal. Las Inmunoglobulinas G (IgG) de la madre se transfieren al feto a partir de las 32 semanas es decir que los RNPT tienen menores niveles de anticuerpos en relación a los RNT, sumado a ello la memoria inmunológica es deficiente, debido a que la inmunidad mediada por linfocito T *helper* y *natural killer* se encuentra totalmente alterada (Montoya, et.al, 2013: p. 180).

La sepsis se clasifica de acuerdo con el tiempo de vida del recién nacido siendo la sepsis temprana la que ocurre antes de las 72 horas de vida (Coronell, et.al, 2009; p. 58). El 83% de las sepsis tardías son originadas por bacterias Gram-negativas, generalmente aparecen posterior al tercer día de vida. Herrera y colaboradores (2019, p. 133) indican en sus estudios que con una incidencia del 71% se confirmó el aislamiento de *Staphylococcus aureus*, como principal agente patógeno en esta población.

Los parámetros clínicos para establecer la presencia o ausencia de sepsis se lo realizan a través de hemocultivos y cultivos de LCR (Pérez, et.al, 2015: p. 388), se evalúan mediante PCR, PCT e IL6. La PCR es una reactante de la fase aguda que en respuesta a las citosinas (IL6) es sintetizada en los hepatocitos, su función fisiológica se basa en su unión a los polisacáridos microbianos activando así la cascada del complemento, sus valores normales oscilan entre 1,5-2,0 mg/L en ausencia de sepsis, sin embargo, estos valores pueden variar dependiendo el método de detección empleado, sus Cp inician a elevarse tras las 8-12 horas que se presentó la infección aumentando significativamente hasta las 24-72 horas (Lai, et.al, 2015; Costa, 2011). La PCT por su parte es considerado un marcador útil en la detección de sepsis grave o shock séptico, sus valores normales en sangre son menores a 0,5 ng/mL, su elevación fisiológica se produce en los dos primeros días de vida (Montoya, et.al, 2009; Sánchez, 2016). Por el contrario IL6 es una de las citocinas proinflamatorias más importantes ya que sus Cp pueden cuantificarse a partir de la primera hora de infección sin embargo una vez transcurridas 24-48 horas sus niveles suelen disminuir llegando a ser indetectables, sus valores normales no superan los 50 pg/mL (Costa, 2011: p.116).

La presencia de sepsis y/o meningitis bacteriana, es un criterio para su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Mena, et.al 2005, p. 20). Hernández y colaboradores (2017, p. 38) hacen hincapié sobre los factores de riesgo, los cuales dependen principalmente de la madre, entre ellos se incluyen: parto prematuro, infección materna antes del parto, no haberse realizado controles durante el embarazo, edad y patologías tales como hipertensión, por otra parte, en cuanto se refiere al neonato sus factores de riesgo incluyen RNPT, bajo peso al nacer, APGAR inferior a 7 a los 5 minutos, sexo masculino y por líquido amniótico meconial.

1.8. Principales fármacos utilizados en UCIN y sus posibles interacciones

1.8.1. Principales Fármacos empleados para la Terapia cardíaca: Grupo C

Los estudios aleatorizados de los medicamentos empleados en la terapia cardíaca permiten su uso en pacientes adultos, sin embargo, no existe aprobación de un gran número de este grupo de fármacos para su empleo en neonatos, a pesar de ser prescritos por varios profesionales de la salud no debe convertirse en recomendación para el uso en los recién nacidos. Los estimulantes cardíacos usados con mayor frecuencia en neonatos son los fármacos adrenérgicos; siendo los más importantes la dopamina, dobutamina y adrenalina, mientras que el diurético de techo alto más usado es la furosemida (Cassalett, 2018: p. 345).

- Dopamina

Precursor endógeno de la norepinefrina, sus efectos farmacológicos dependen de la dosis a administrarse, siendo esta de 2-20 ug/Kg/min. Tomando en cuenta las prescripciones durante la práctica clínica la dopamina puede interactuar con fármacos tales como linezolid, fenitoína y vancomicina (Fernández, et.al. 2016: p. 1031).

- Dobutamina

Este activo constituye un agente sintético, las dosis inferiores a 5 ug/Kg/min, da lugar a vasoconstricción mientras que dosis superiores a esta, estimula los receptores beta dando lugar a efectos cronotrópicos o ionotrópicos positivos. La prevalencia de interacciones en neonatos estaría relacionada con linezolid, aminofilina y vancomicina (Fernández, et.al. 2016: p. 1031).

- Adrenalina

Al estimular los receptores alfa y beta adrenérgicos, este fármaco es de uso reservado para pacientes con insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico, sus dosis varía entre 0,01-0,03 ug/Kg/min en bomba de infusión o 0,01 mg/Kg para tratamiento de hipotensión o bradicardia severa. La administración concomitante con linezolid representaría la interacción farmacodinámica más importante. (Fernández, et.al. 2016: p. 1032).

- Furosemida

Diurético de asa, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la reabsorción de electrolitos, la dosis inicial es 1 mg/kg IV o IM, con incrementos hasta un máximo de 2 mg/Kg/dosis. Por sus características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas podría interactuar con varios fármacos entre los principales tenemos; claritromicina, eritromicina, moxifloxacino, anfotericina B, amikacina, gentamicina, digoxina, salbutamol, dexametasona, hidrocortisona, rocuronio, fenitoína, metilprednisolona, aminofilina, vancomicina y enalapril (Cassalett, 2018: p. 346).

1.8.2. Principales Fármacos empleados como preparados hormonales: Grupo H

Yllescas y colaboradores (2016, p.139) mencionan que el corticoide más empleado en neonatos es la dexametasona, usado para la prevención de broncodisplasia pulmonar. Varios estudios dan a conocer el riesgo del uso de este tipo de fármacos, especialmente por desencadenar secuelas neurológicas por su uso prolongado a dosis altas, adicional a ello su unión con fármacos tales como claritromicina, anfotericina B, salbutamol, hidroclorotiazida, fenitoína y fentanilo puede dar lugar a varios efectos adversos, entre ellos la potenciación de hipokalemia. A pesar de que estudios no son concluyentes, varios autores indican que su utilización durante corto tiempo y a bajas dosis, puede contribuir en la terapia del paciente (Hernández, & Morales, 2009; López, 2005)

1.8.3. Principales Fármacos anti - infecciosos para uso sistémico: Grupo J

La sepsis neonatal después de las malformaciones genéticas da lugar a una alta incidencia de mortalidad en pacientes ingresados en UCIN, razón por la cual es importante el estudio de los fármacos más empleados a nivel hospitalario (Shimabuku, 2004: p20).

- Ampicilina

Penicilina sintética de amplio espectro. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la síntesis de la pared bacteriana, a dosis elevadas pueden dar lugar a excitación del SNC o convulsiones. Su principal interacción es farmacéutica o físico-química, mediante la

inactivación de los aminoglucósidos (principalmente gentamicina, por esquema conjunto de primera línea) y por ende la pérdida de la eficacia (Salas, 2007: p. 52)

- Gentamicina

Aminoglucósido que inhibe la síntesis de proteínas de la bacteria debido a su unión con las subunidades 30 s y 50 s de los ribosomas. Su asociación con rocuronio debe manejarse con precaución, ya que ejerce efectos aditivos sobre el bloqueo neuromuscular, pueden generar depresión respiratoria; mientras que la asociación con anfotericina puede potenciar el riesgo de ototoxicidad (Salas, 2007: p. 52).

- Amikacina

El empleo de este fármaco está limitado para infecciones causadas por bacilos Gram-negativos resistentes a aminoglucósidos, su administración puede dar lugar a ototoxicidad y nefrotoxicidad irreversible y reversible respectivamente.

- Anfotericina B

Izquierdo (2014, p.76) menciona que constituye un fármaco antimicótico de amplio espectro por lo cual ha sido considerado el fármaco de elección durante los últimos 50 años, sin embargo, su uso prolongado en pacientes prematuros, sobre todo en aquellos de muy bajo peso al nacer, puede potenciar el riesgo de nefrotoxicidad, que es uno de los principales efectos adversos de este fármaco.

- Fluconazol

Una población mayor al 60% de neonatos prematuros de bajo peso son colonizados por *Candida albicans* especialmente en su primer mes de vida, con una mortalidad del 32% por infecciones invasivas. Se trata de un fármaco antifúngico usado también en patologías neonatales como meningitis, su uso continuado podría estar relacionado con alteraciones hepáticas, pudiendo ser un agravante para cuadros de colestasis e ictericia (Díaz, 2010; Coria, 2007).

- Ceftazidima

Cefalosporina de tercera generación, encargada de la inhibición de la síntesis de la pared celular, estudios han demostrado actividad sinérgica con aminoglucósidos, dando lugar a interacciones con amikacina y gentamicina (Bes, 2012: p. 46).

1.8.4. Principales Fármacos empleados para el Sistema Nervioso: Grupo N

Sus interacciones frecuentemente se basan en sinergia positiva ya que estas asociaciones dan lugar a efectos terapéuticos beneficiosos para el paciente.

- Fentanilo

Opioide sintético, con acción sobre los receptores μ , siendo entre 80-100 veces más potente que la morfina, empleado para analgesia crónica. En pacientes en UCIN el dolor resulta muy difícil de evaluar y tratar, especialmente en aquellos pacientes que requieren de ventilación mecánica invasiva (Brandstrup, 2010: p. 23).

- Fenobarbital

Fármaco empleado frecuentemente para el manejo de crisis convulsivas, su dosis oscila entre 3-5 mg/kg/día, existen casos en los cuales las convulsiones pueden persistir para lo cual se recomienda usar midazolam o fenitoína en terapia múltiple; en casos específicos de convulsiones refractarias podría usarse levetiracetam (Tejerina, 2007; Zubillaga, 2009).

1.8.5. Principales Fármacos empleados para el Sistema Respiratorio: Grupo R

Sánchez (2009: p.107) indica que la inmadurez de varios órganos tales como los pulmones en el RNPT da como resultado la incapacidad de mantener de forma eficaz la respiración para lo cual se hace necesario el empleo de asistencia respiratoria. Los fármacos más empleados en neonatos son salbutamol y aminofilina.

- Salbutamol

Broncodilatador (beta adrenérgico) empleado en broncoespasmos y episodios de obstrucción respiratoria. Su dosis terapéutica para nebulización en neonatos varía entre 0,02-0,03 ml/kg cada 4-6 h. Su administración asociada a linezolid, claritromicina, moxifloxacino y levofloxacino puede dar lugar a varios efectos adversos negativos, principalmente disritmias, taquicardia o hipokalemia (Soria, 2012: p. 23).

- Aminofilina

Pertenece a la familia de la metilxantina utilizada en la apnea del recién nacido prematuro, su mecanismo de acción una vez alcanzado las Cp necesarias se basa principalmente en incrementar la ventilación, el consumo de Oxígeno y gasto cardíaco además de mejorar la contractibilidad del diafragma. Su dosis de mantenimiento oscila entre 1.5-3 mg/Kg/dosis (Soria, 2012; López, 2005; Zubillaga, 2009).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de investigación

Por el método de investigación:

- Cuantitativa

Por el objetivo:

- Aplicada

Por el nivel de profundización en el objeto de estudio:

- Descriptiva

Según la manipulación de variables:

- No experimental

Según el tipo de inferencia:

- Deductiva-Inductiva

Por el período temporal

- Transversal

2.2. Diseño de la investigación

Estudio observacional prospectivo descriptivo sobre las Interacciones farmacológicas potenciales detectadas en los tratamientos médicos de pacientes neonatales ingresados en el área de UCIN.

2.3. Localización del Estudio

La investigación se realizó en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

2.4. Población de estudio

Los pacientes que forman parte del estudio son neonatos de sexo masculino y femenino del Servicio de UCIN del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

2.5. Tamaño de muestra

La población de estudio fueron 54 neonatos, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión únicamente participaron 50 pacientes de UCIN durante el tiempo establecido.

2.6. Método de muestreo

El método de muestreo empleado fue no probabilístico o por conveniencia ya que se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. De igual forma, se consideró el criterio de varios estudios de salud en los cuales se requiere establecer relaciones entre variables para determinar un número probable de pacientes. En el presente caso se asumió una frecuencia del 30% de IEF según la literatura investigada (Hernández, et.al, 2018: p.410), asociaciones estadísticas significativas con un 95% de nivel de seguridad y un 80% de poder estadístico, siendo necesarios alrededor de 50 pacientes.

2.7. Selección de muestra

En base a los siguientes criterios se estableció el tamaño de muestra y el método de muestreo

2.7.1. Criterios de inclusión

- Estadía mínima de 3 días de los neonatos en UCIN.
- Neonatos que reciban por lo menos 3 fármacos al día, excluyendo los tópicos.
- Sin preferencia por algún sexo o límite de edad.

2.7.2. Criterios de exclusión

- Neonatos que presenten una estadía en UCIN menor a 3 días.
- Pacientes que reciban menos de 3 fármacos, sin tener en consideración los tópicos.
- Neonatos que únicamente requieran NPT o hidratación.

2.8. Materiales

Se emplearon historias clínicas para identificar ciertas características generales de cada paciente, diagnóstico, tratamiento farmacológico prescrito por el médico y los parámetros clínicos relevantes, de igual manera se revisaron las bitácoras de enfermería para corroborar la hora de administración de los fármacos. Además, fue necesaria la elaboración de un perfil de seguimiento farmacoterapéutico acorde a los datos necesarios para llevar a cabo la investigación.

2.9. Recolección de datos

La recolección de datos se realizó durante los meses de mayo a julio de 2019. En función de la factibilidad de revisar las historias clínicas se consideraron los horarios de 14:00 pm a 19:00 pm en la Unidad de cuidados Intensivos Neonatales del HGOIA mediante el empleo de un formato de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo H), una vez realizados los permisos pertinentes en la institución de salud pública se tuvo acceso a las historias clínicas y a la bitácora de enfermería en donde se podía constatar parámetros clínicos del paciente, medicación prescrita por un facultativo y hora de administración de la misma. Durante este período de tiempo ingresaron a UCIN un total de 54 neonatos, sin embargo 4 de ellos no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2.10. Análisis de datos

2.10.1. Seguimiento farmacoterapéutico

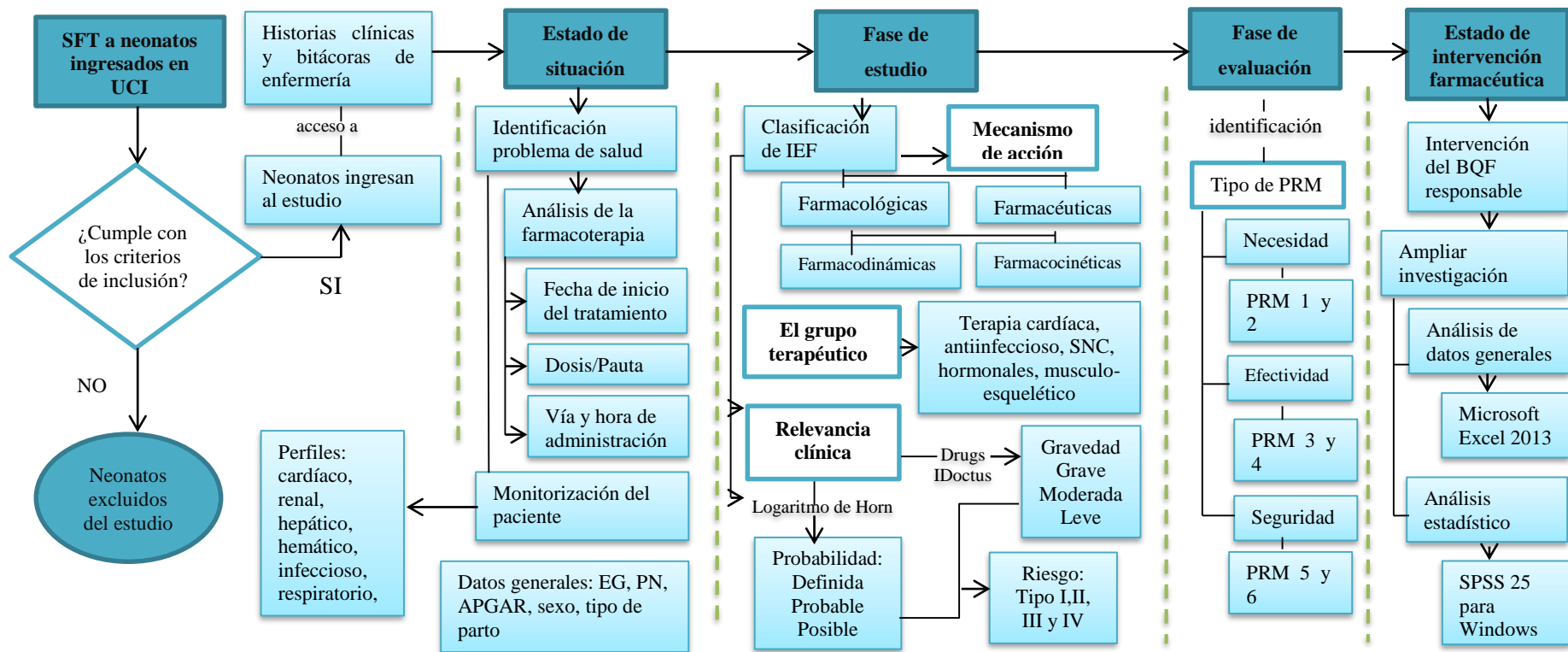


Gráfico 1-2 Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes neonatos ingresados en UCIN

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

2.10.2. Medidas de frecuencia calculadas

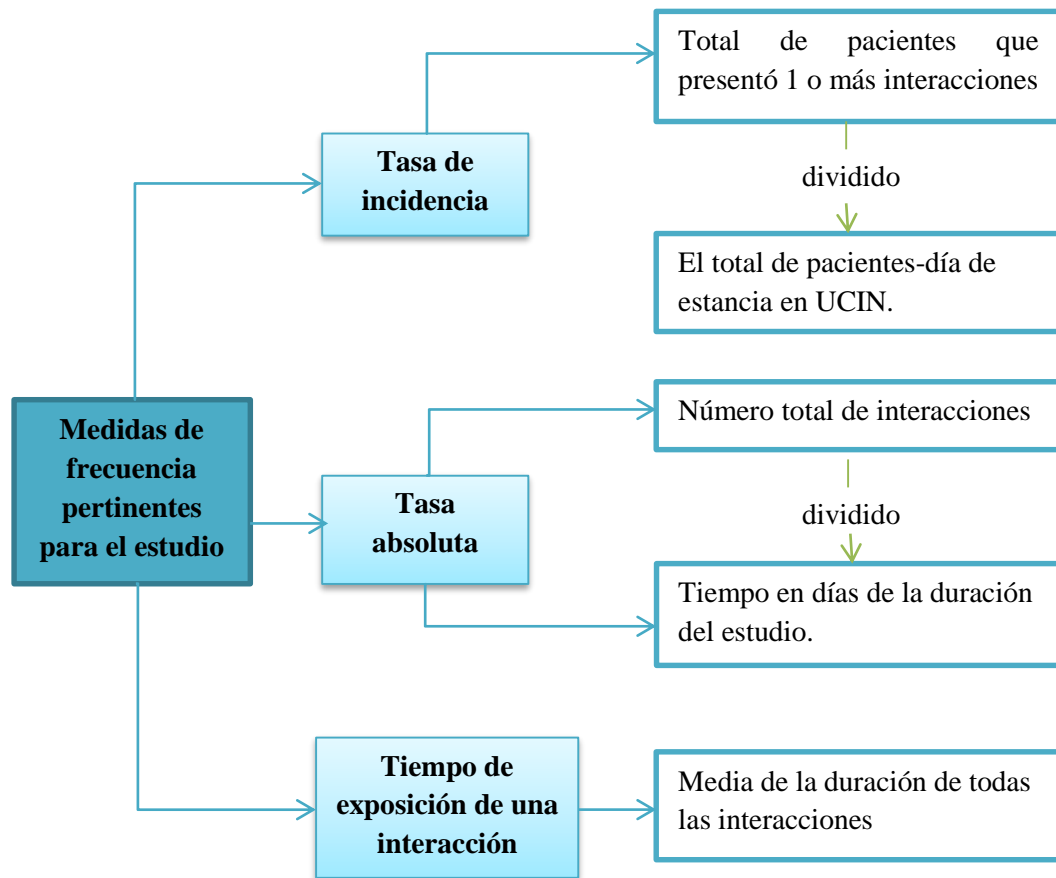


Gráfico 2-2 Medidas de Frecuencia calculadas en el estudio

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

2.11. Consideraciones éticas

2.11.1. Confidencialidad

Para la investigación se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos, manejando en secreto toda la información a la cual se tuvo acceso. La investigadora se comprometió a mantener en privado todo lo relacionado con el paciente y para su constancia se firmó el Acta de confidencialidad que se encuentra disponible en el Anexo D.

2.11.2. Anonimización de datos

No fue necesario el uso de nombres, apellidos o número de historias clínicas de los neonatos que puedan identificar al paciente. Todos se manejaron mediante la asignación de un código garantizando la confidencialidad y anonimidad de los pacientes ingresados en el estudio. Para constatarlo se requirió firmar una declaración de Anonimización de datos por parte de la investigadora comprometiéndose con lo mencionado, ver Anexo E.

2.11.3. Uso exclusivo de información para la Investigación

Los datos e información obtenida tiene únicamente fines académicos; se manejó siempre bajo normas profesionales, éticas y morales. Cabe recalcar que la información recolectada siempre fue puesta fuera del alcance de personas ajenas al investigador. Para corroborar lo anteriormente dicho se redactó la Declaración de uso exclusivo de datos para el estudio y se encuentra disponible en el Anexo F.

2.12. Análisis estadístico

Para la elaboración de la base de datos se empleó Microsoft Excel 2013. El programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) 25 para Windows fue necesario para la realización de los siguientes test: Chi cuadrado de Pearson, OR y RR, los cuales fueron empleados para identificar relaciones probabilísticas existentes entre los efectos adversos y las interacciones medicamentosas, por otra parte para determinar otros factores de riesgo que puedan desencadenar en EA se realizó una regresión logística binaria para parámetros como edad gestacional, peso de nacimiento, sexo, número de fármacos administrados y estadía en UCIN.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tomando en cuenta las medidas de frecuencia una vez finalizada la investigación se determinó que la tasa de incidencia fue de 4,17 por 12 neonatos-días en UCIN. La tasa absoluta fue de 10 interacciones por día y la mediana de tiempo de exposición fue de 6 días.

3.1. Resultados de las principales características de ingreso y egreso de los pacientes

Tabla 1-3 Características generales de los neonatos seleccionados en el área de UCIN

Variables pacientes	Promedio \pm DE	Mínimo y Máximo	n	(%)
Edad gestacional (semanas)	32 ± 4	23 - 40		
a) ≥ 37	-	-	6	12%
b) 36.9 – 36.1	-	-	5	10%
c) 35 – 32.1	-	-	11	22%
d) ≤ 32			28	56%
PN (g)	1453 ± 734	600 – 3335		
a) ≥ 2501	-	-	8	16%
b) 2500-1501	-	-	8	16%
c) 1500 - 1001	-	-	15	30%
d) ≤ 1000			19	38%
Sexo				
a) F : femenino	-	-	18	36%
b) M : masculino	-	-	32	64%
APGAR 1 min	6 ± 2	0-9		
a) 0-3	-	-	3	8%
b) 4-6	-	-	12	32%
c) 7-10	-	-	22	60%
APGAR 5 min	8 ± 2	0-9		
a) 0-3	-	-	2	5%
b) 4-6	-	-	2	5%
c) 7-10	-	-	33	89%

Tipo de parto				
a) Vaginal	-	-	13	26.0%
b) Cesárea	-	-	37	74.0%
Estadía UCI	19 ± 17	4 – 69		
Número de fármacos	8 ± 3	3 – 15		
Mortalidad	-	-	6	12%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En el estudio se incluyeron 50 pacientes, representado por un 36% de sexo femenino y 64% de pacientes masculinos, como se muestra en la Tabla 1-3, para todos se evaluaron varios parámetros generales que se mencionan a continuación. La EG, y el PN constituyen factores que influyen en el desarrollo y evolución de varias comorbilidades en recién nacidos ya que están directamente relacionados con la inmadurez de sus órganos y el estado clínico del paciente (Mendoza. et.al. 2012: p. 345). En el estudio se demuestra que del total de neonatos ingresados en UCIN existe una alta incidencia de RNPT con una EG inferior a 32 semanas y peso de nacimiento menor a 1000 g lo cual representa el 56% y el 38% respectivamente. Adicionalmente, la valoración del pulso, la respiración, apariencia, tono muscular y reflejos en los recién nacidos permite estimar la morbimortalidad neonatal. Gómez y colaboradores (2012, p. 32) indican que, aproximadamente el 20 % de pacientes presentan un APGAR inferior a 7 en su evaluación al 1 min, lo cual se mantiene en alrededor del 2-3% de neonatos a los 5 min, datos directamente relacionados a nuestro estudio en donde se muestra que aproximadamente el 60% de pacientes presentan excelente condición al primer minutos, cifra que asciende al 89% en la evolución a los 5 minutos. Al ser pacientes críticos se puede ver prolongada su estancia en UCIN en relación a los RNT, las cifras fueron de 19 ± 17 (mín 4 y máx 69) días, resultados similares a un estudio realizado en España por Zubillaga y colaboradores (2009, p.201) en donde los días de hospitalización fueron de $11,9 \pm 20,2$ días. Respecto al total de fármacos administrados al día, la media oscila entre 8 ± 3 . En los antecedentes, el parto por cesaría se apreció en el 74 % de los casos, este parámetro no influye en la morbi –mortalidad del neonato así lo demuestran Cabero y colaboradores (2007, p. 1031), mientras que para la madre representa un riesgo de muerte. A pesar de que varios de los parámetros mencionados anteriormente dan lugar a un alto índice de mortalidad, en nuestra investigación representó únicamente un 12%, cifra disminuida en relación al 26% de prematuros fallecidos que nos da a conocer la OMS (2019, p. 81).

Tabla 2-3 Diagnóstico de ingreso de los neonatos

Diagnóstico de Ingreso	n	(%)
A) Sepsis		
Sepsis temprana	18	36%
Sepsis tardía	11	22%
Shock séptico	6	12%
B) SDR		
C) FRA		
D) Otros		
Neumonía	10	20%
Broncodisplasia pulmonar	1	2%
Hemorragia pulmonar	2	4%
Derrame pleural	1	2%
Apnea	2	4%
Meningitis	1	2%
Convulsiones	6	12%
Cardiopatía congénita	2	4%
Soplo cardíaco	1	2%
Colestasis	2	4%
Anemia	4	8%
Gastrosquisis	4	8%
Onfalocele	1	2%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

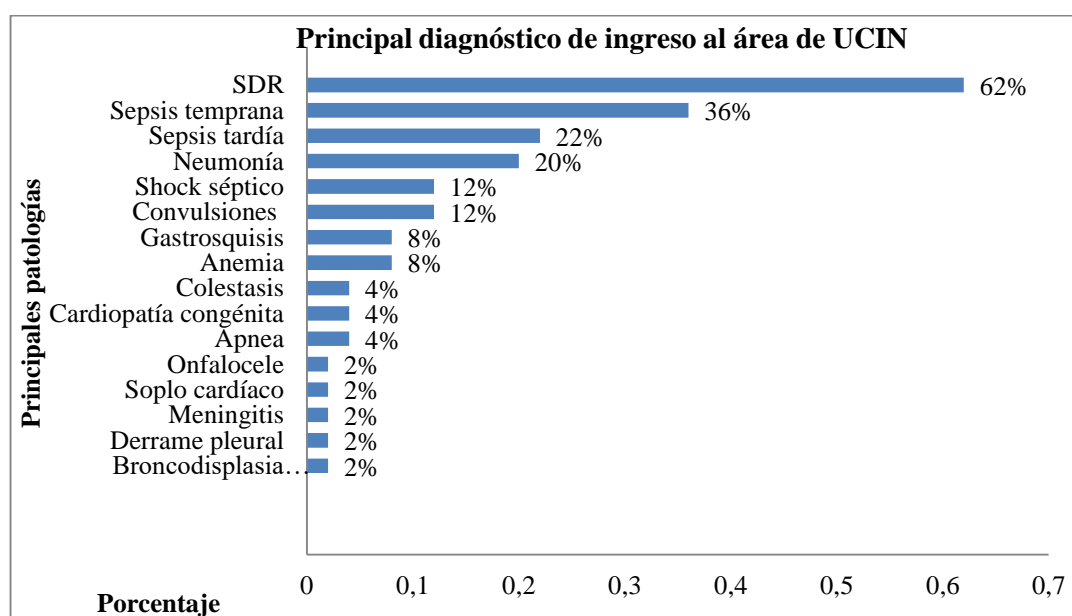


Gráfico 1-3 Principales patologías de ingreso al área de UCIN

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

La principal causa de ingreso de los pacientes neonatos en UCIN fue el distrés respiratorio (EMH) afectando a un 62% (n=31) del total. Pérez y colaboradores (2017, p.280), dan a conocer que la incidencia de esta patología aumenta mientras menor es la EG y el PN afectando al 60% y 56% de los neonatos respectivamente, resultado relacionado con los obtenidos en el presente estudio en donde se observa una alta incidencia de prematuros muy extremos con peso considerablemente bajo al nacer. Por otra parte la sepsis ocupa el segundo lugar en el diagnóstico de ingreso; clasificándose en base al tiempo de aparición y a los niveles PCT, encontrándose la sepsis temprana con el 36%, sepsis tardía 22% y shock séptico 12%, datos que concuerdan con los estudios realizados por Méndez y colaboradores (2007, p. 48) en donde la sepsis representa el 26% de diagnóstico en neonatos. La neumonía representa el 20% de los ingresos, datos de la OMS (2019, p.1) indican que esta afección es responsable de varias muertes en niños siendo los RNPT más vulnerables debido a sus características que lo diferencian de otros grupos etáreos. En cuanto se refiere a las convulsiones éstas afectan de 1 a 3.5 por 1000 recién nacidos manifestándose en base a otras patologías siendo la más frecuente la encefalopatía hipóxica-isquémica, con un 12% (Vidaurre, 2018, p. 25). En relación a los defectos más comunes de la pared abdominal lo constituyen la gastrosquisis (8%) y la onfalocele (2%), de incidencia variable. Sin embargo, la investigación de Lacarruba y colaboradores (2017, p. 217) efectuada por un período de 30 meses indican, que 27 pacientes presentaron gastrosquisis, datos significativamente relacionados a nuestras cifras ya que ambos estudios fueron efectuados en hospitales de tercer nivel en donde este tipo de casos suelen ser más frecuentes, siendo la única diferencia el período de estudio de 3 meses de nuestra investigación. Las patologías restantes observadas en el Gráfico 1-3 se presentaron únicamente en 1 o 2 casos.

3.2. Resultado de Interacciones Farmacéuticas

Tabla 3-3 Total de Incompatibilidades

Tipo de incompatibilidad	Fármaco potencial	Fármaco objeto	n	%
Formación de precipitados, cristales nubosidad y/o turbidez inmediata	Albúmina	*Vancomicina [1]	19	27%
	Ceftriaxona	*Calcio [5]		
	Fenitoína	*Linezolid [2]; *Moxifloxacino [1]; *Piperacilina [1]		
	Furosemida	*Moxifloxacino [2]; *Rocuronio [2]		
	Piperacilina	*Ciprofloxacino [1]; *Rocuronio [2]; Dobutamina [2]		
	Aminofilina	Ciprofloxacino [1]; Claritromicina [1]	21	31%

Incompatibilidad física tardía	Amfotericina	*Dobutamina [2]; *Dopamina [1]; *Midazolam [1]; *Morfina [1]; *Rocuronio [1]		
	Fenitoína	*Amikacina [1]; *Dopamina [1]; *Enalapril [1]; *Fentanilo [1]; *Gluconato de calcio [1]; *Lidocaína [1]; *Midazolam [1]; *Morfina [1]		
	Furosemida	*Vancomicina [1]		
	Hidrocortisona	*Ciprofloxacino [1]; Rocuronio [2]		
	Vancomicina	*Omeprazol [1]		
Turbidez, cambio de color, mayor número de partículas	Aminofilina	Dobutamina [1]	15	21%
	Ceftazidima	Midazolam [1]		
	Ceftriaxona	Clindamicina [1]; Dobutamina [3]		
	Hidrocortisona	Dobutamina [5]		
	Vancomicina	Aminofilina [4]		
Reducción de efectos	gentamicina	ampicilina [3]	15	21%
	Metronidazol	Paracetamol [1]		
	Piperacilina + Tazobactam	Amikacina [10]; Gentamicina [1]		
TOTAL			70	100%

El asterisco (*) indica las incompatibilidades de mayor riesgo.

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

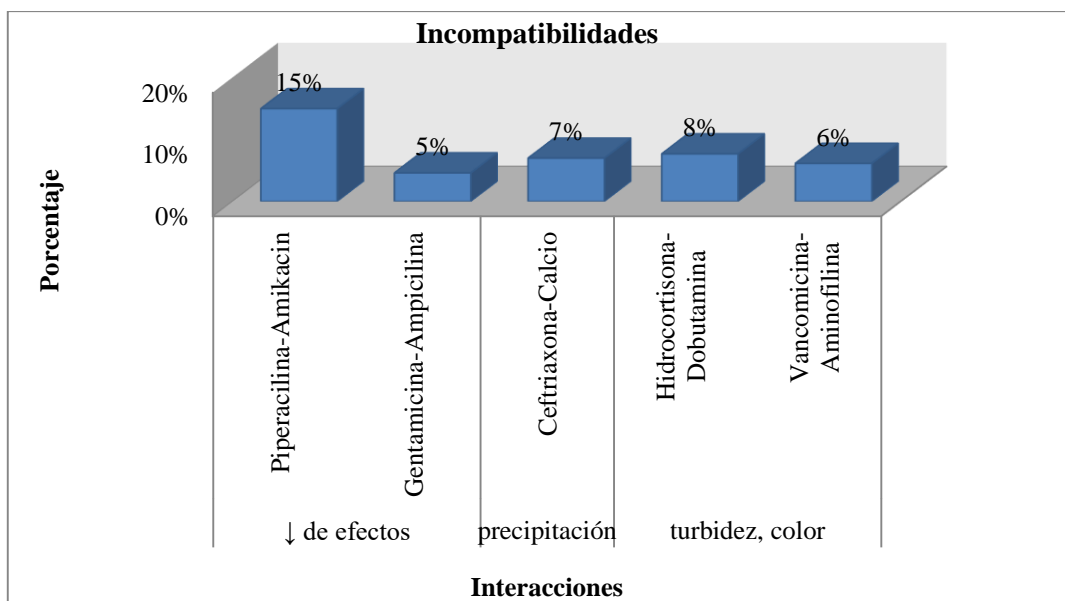


Gráfico 2-3 Interacciones no farmacológicas

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

La incompatibilidad IV se divide en cuatro categorías según el programa de “IV Compatibility” de IBM Corporation®; teniendo en cuenta que las categorías de mayor relevancia clínica son aquellas incompatibilidades que pudiesen causar “precipitados de formación inmediata y cristales” (aquellos de presentación no inmediata se incluyen en este grupo, dado que supone aparentemente el mismo riesgo); en segundo lugar, estarían aquellas incompatibilidades que pudiesen causar “incompatibilidad física”, por alteración de pH o viscosidad, pudiendo llevar a formación de nubosidades espesas, y películas opacas, con o sin sedimento; en tercer lugar tenemos formación de “Turbidez, cambio de color, incremento en el número de partículas” y por último y no menos importante la “reducción del efecto farmacológico” por inactivación. La interacción farmacéutica con más incidencia es piperacilina + sulbactam-amikacina, la cual representa un 15 % del total de las incompatibilidades, los cuales constituyen fármacos con alta frecuencia de prescripción en UCIN. Sin embargo, la asociación de estos fármacos puede dar lugar a una inactivación de los aminoglucósidos, con riesgo de falla terapéutica; lo mismo ocurre tras la asociación de ampicilina y gentamicina con una incidencia del 5% (AEMP, 2015: p. 10). La “incompatibilidad física” y la “presencia de precipitados y/o cristales de presentación inmediata o no”, constituyeron el 27% y 31% respectivamente, las cuales suponen más de la mitad de interacciones por incompatibilidad en su conjunto, por lo que son los puntos críticos en este estudio, dado que, si bien la frecuencia no es alarmante, la situación fisiológica del paciente, podría ser causante de complicaciones clínicas importantes como acumulación de cristales en pulmón o riñones como ocurre en el caso de ceftriaxona-calcio (7%), lo cual podría incluso provocar la muerte, sobretodo en neonatos menores a 28 días de nacidos, RNPT <32 SG y peso extremadamente bajo al nacer. En cuanto a hidrocortisona y dobutamina (8%), este tipo de incompatibilidad se enfoca en la composición de cada fármaco. Dobutamina es incompatible con soluciones alcalinas razón por la cual AEMPS (2012, p. 10) recomienda no asociar o administrar concomitantemente con succinato sódico de hidrocortisona por la misma vía en “Y”, de lo contrario esta asociación podría generar turbidez, cambio de color o aumento del número de partículas. Este tipo de incompatibilidad sucede igualmente con vancomicina-aminofilina (7%), información que nos da a conocer la Revista Cubana de Farmacia a través de Farmacodivulgación (2016, p.182) y adicional a ello la AEMP (2016. p.7), da a conocer que la vancomicina presenta un bajo pH pudiendo causar inestabilidad ya sea física o química de otros compuestos por lo cual su administración no debe realizarse en la misma solución. Finalmente, es importante que en los centros de salud que cuenten con unidades de cuidados intensivos neonatales, se establezca condiciones y horarios de administración, los cuales deberán ser establecidos por Químicos o Bioquímicos Farmacéuticos con experiencia sobre estabilidad fisicoquímica e interacciones medicamentosas. Además, en los casos en los cuales no pueda evitarse la coadministración conjunta, como sucede con las bombas de infusión (rocuronio,

dopamina, dobutamina, etc.), debería valorarse alternativas bioequivalentes en conjunto con el médico tratante, condiciones de lavado de vías y algoritmos de respuestas ante posibles emergencias.

3.3. Resultados de las IMs según su mecanismo de acción

Tabla 4-3 Total de Interacciones según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción		n
Farmacodinámicas	sinergismo positivo - positivo	101
	sinergismo positivo - negativo	488
	antagonismo	15
Farmacocinéticas	distribución	5
	metabolismo-inducción	67
	metabolismo-inhibición	113
	excreción	38
Mecanismo desconocido		8
TOTAL		835

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

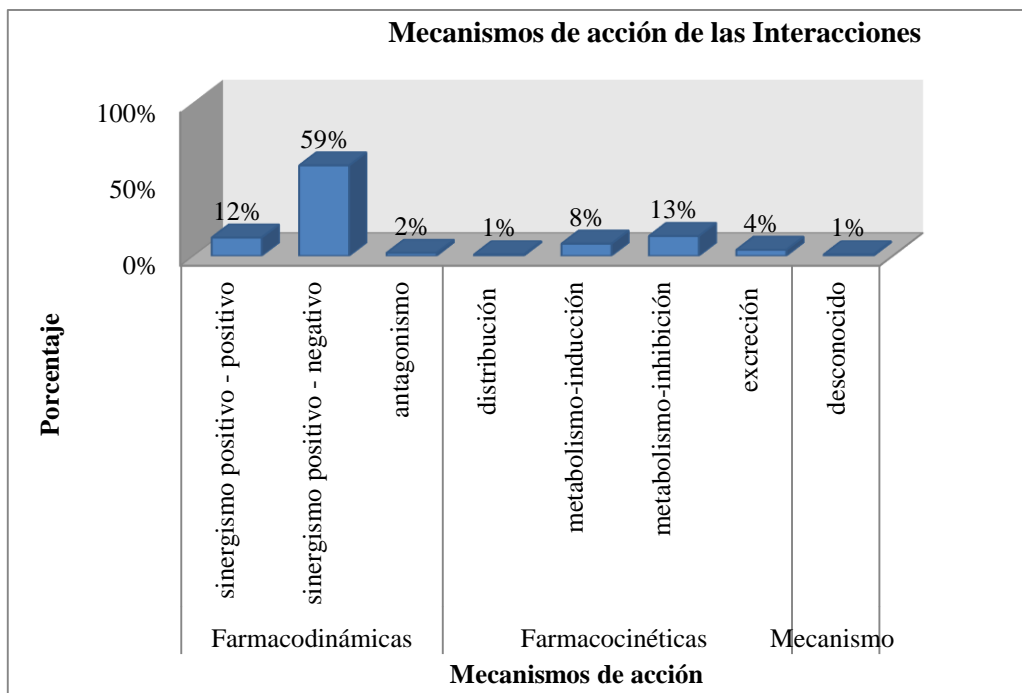


Gráfico 3-3 Mecanismos de acción de las Interacciones Graves, Moderadas y Leves

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En el gráfico 3-3 es posible distinguir las interacciones clasificadas en base al mecanismo de acción ya sean estas farmacocinéticas o farmacodinámicas. Estudios similares en el área de pediatría realizados por Santibañez y colaboradores (2014, p. 551) determinaron que el 65% de las interacciones encontradas tenían mecanismo farmacodinámico y el 35% restante correspondieron a interacciones de tipo farmacocinético, valores que están significativamente relacionados a los obtenidos en nuestra investigación en donde se reportaron un total del 73% de interacciones farmacodinámicas y 26% de tipo farmacocinéticas. La mayoría de los estudios realizan este tipo de clasificación, un único estudio similar realizado por Reyes y colaboradores (2013, p. 83) reporta que de las interacciones farmacodinámicas alrededor del 80% corresponden a interacciones sinérgicas y el 3 % a antagónicas, en nuestro estudio se obtuvo un 71% de interacciones sinérgicas entre ellas positivas (efecto deseado) y negativas (efecto no deseado) con un 12% y 59% respectivamente, y 2% de las antagónicas. El mismo estudio reporta solamente un total de 5 (5%) casos en el metabolismo y 5 (5%) casos para excreción. Sin embargo, en nuestra investigación, el metabolismo hepático da lugar al mayor porcentaje de las interacciones farmacocinéticas siendo estas de inhibición e inducción con un total de 8% y 13% respectivamente. La diferencia entre las investigaciones resulta ser la cantidad de fármacos analizados ya que ese estudio se enfocó únicamente en antibióticos y sedantes. El 1% de mecanismos desconocidos representa a las IEF en las cuales no se conoce en qué tipo de interacción se puedan incluir debido a que las bases de datos Drugs® y I Doctus® únicamente muestra el efecto que desencadena una vez administrado.

3.3.1. Resultados de las Interacciones Farmacodinámicas

Tabla 5-3 Interacciones de Sinergismo positivo

Efecto	Fármaco objeto	Fármaco potencial	N	%
Aumenta el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes	Rocuronio	Clonazepam [1]; Midazolam [3]	4	4%
Mayor efectos sobre el SNC	Clonazepam	Lidocaína [1]; Morfina [3]	39	39%
	Fentanilo	Clonazepam [4]; Diazepam [1]; Midazolam [5]; Morfina [7]		
	Levetiracetam	Midazolam [8]; Morfina [8]		
	Midazolam	Lidocaína [1]; Morfina [1]		
PDE5 potencia el efecto de los antihipertensivos	Hidroclorotiazida	Sildenafil [1]	1	1%
Potenciación del efecto	Espironolactona	Sildenafil [3]	8	8%

reductor de los antihipertensivos	Furosemida	Sildenafil [5]		
Mejora terapia en pacientes con sepsis sistémica	Fluconazol	Metronidazol [4]	4	4%
Efectos antihipertensivos	Espironolactona	Enalapril [2]	2	2%
Mejora enfermedades respiratorias como asma	Salbutamol	Fluticasona [8]	8	8%
Efectos antihipertensivos	Furosemida	Hidroclorotiazida [1]	9	9%
		Enalapril [7]		
	Hidroclorotiazida	Enalapril [1]		
Disminución de la actividad neuronal	Fentanilo	Levetiracetam [17]	17	17%
Facilita intubación traqueal	Fentanilo	Rocuronio [9]	9	9%
TOTAL			101	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

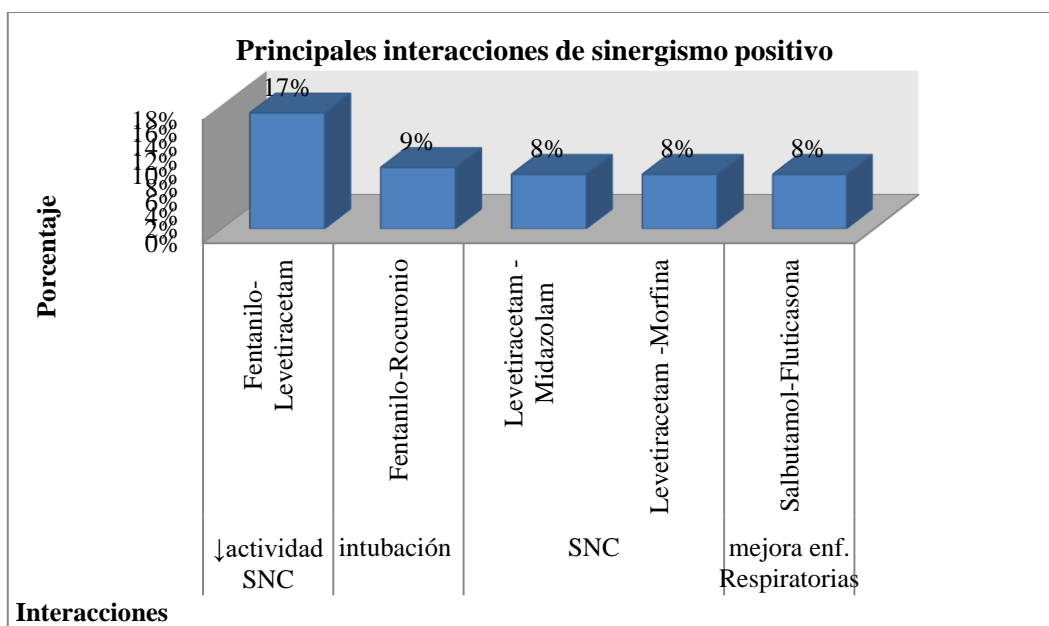


Gráfico 4-3 Principales interacciones sinérgicas

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Debido al estado crítico de los pacientes neonatales ingresados en UCIN varios de ellos requieren de sondas orogástricas o nasogástricas, además de vías para la administración de fármacos y sumado a ello la extracción frecuente de sangre para el análisis mínimo diario de gasometría, todos estos factores causan dolor en el paciente siendo necesario el empleo de fármacos para esta aflicción, el más utilizado es el fentanilo. Por otra parte, las convulsiones se

presentan frecuentemente en prematuros debido a un SNC inmaduro por lo cual existe una disminución de la neurotransmisión inhibitoria, el fármaco de elección para el tratamiento es levetiracetam (Adrade, 2018, p. 30). A pesar de que fentanilo no es un fármaco antiepiléptico y es utilizado en el manejo del dolor disminuye la actividad neuronal, por lo cual su uso concomitante con Levetiracetam es frecuente en la práctica clínica dando lugar a un sinergismo con eficacia terapéutica. En el gráfico 4-3 se dan a conocer las 5 asociaciones más importantes de sinergismo positivo, siendo así el empleo de levetiracetam y fentanilo (17%) la más importante. El segundo lugar lo ocupa fentanil y rocuronio con un 9%, esta asociación es utilizada para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica, fentanilo mediante sedación y analgesia, mientras que rocuronio a través de parálisis muscular tipo flácido (2013, p.80). La asociación de levetiracetam- midazolam, levetiracetam – morfina y salbutamol-fluticasona, ocupan el tercer lugar con una incidencia del 8% cada una. Levetiracetam al ser fármaco de elección en epilepsia refractaria neonatal, puede presentar manejo concomitante con Midazolam, lo cual permite mejorar la terapia en este grupo de pacientes (Andrade, et.al. 2018: p. 32). Witting y colaboradores (2008, p. 46) dan a conocer que este último fármaco generalmente, es empleado cuando los antiepilépticos como el fenobarbital no surten efecto. En el caso de midazolam y levetiracetam su mecanismo de acción es similar a la primera interacción descrita, por lo tanto, el principal EA a monitorizar sería la depresión cardio-respiratoria. Finalmente, el empleo de fluticasona y salbutamol se usan por su mecanismo sinérgico para tratar afecciones pulmonares tales como el asma y EPOC, pero su asociación podría ocasionar hipokalemia y verse agravada con el manejo de diuréticos (Fuestiñana, 2019: p.68).

Tabla 6-3 Interacciones de Sinergismo negativo

Mecanismo de acción	Fármaco objeto	Fármaco desencadenante	n	%
Aumenta el efecto sobre los relajantes musculares	Rocuronio	Amikacina [1]; Anfotericina B [2]; Vancomicina [3]	6	1%
	Clonazepam	Enalapril [2]; Melatonina [1]; Metoclopramida [1]	38	8%
Efectos sobre el SNC y depresión respiratoria	Fenitoína	Metoclopramida [1]; Morfina [5]		
	Fentanilo	Enalapril [5]; Linezolid [5]; Metoclopramida [1]		
	Levetiracetam	Metoclopramida [5]		
	Linezolid	Morfina [2]		
	Midazolam	Acetazolamida [1]; Metoclopramida [2]		
	Rocuronio	Clindamicina [2]; Gentamicina [5]		
Falla terapéutica	Claritromicina	Ampicilina [2]	35	7%
	Clonazepam	Aminofilina [1]		

		Furosemida	Rocuronio [8]; Vancomicina [15]		
		Rocuronio	Hidocortisona [8]; Ranitidina [1]		
Potenciación de la osteomalasia		Fenitoína	Acetazolamida [1]	1	0%
Potenciación y/o de riesgo nefrotoxicidad		Amikacina	Ampicilina [3]; Ceftazidima [2]; Ceftriaxona [1]; Vancomicina [1]	35	7%
		Anfotericina B	Amikacina [3]		
		Furosemida	Cefotaxima [3]; Ceftazidima [7]; Ceftriaxona [3]; Cefuroxima [1]		
		Vancomicina	Anfotericina B [5]; Gentamicina [3]; Piperacilina + Tazobactam[3]		
Potenciación y/o de riesgo de nefrotoxicidad		Furosemida	Amikacina [11]; Anfotericina B [9]; Gentamicina [5]	25	5%
Potenciación y/o de riesgo de hipokalemia, hipomagnesemia e hiponatremia		Anfotericina B	Acetazolamida [1]; Dexametasona [2]; Digoxina [1]	106	22%
		Dexametasona	Aminofilina [5]; Lactulosa [1]; Salbutamol [6]		
		espironolactona	Lactulosa [2]		
		Furosemida	Hidrocortisona [17]; Metilprednisolona [2]; Dexametasona [11]; Digoxina [1]; Lactulosa [3]		
		Hidrocortisona	Aminofilina [6]; Anfotericina [9]; Digoxina [1]; Lactulosa [3]; Salbutamol [7]		
		Hidroclorotiazida	Hidrocortisona [1]; Metilprednisolona [1]; Lactulosa [1]		
Potenciación y/o de riesgo de hipomagnesemia		Salbutamol	Acetazolamida [1]; Aminofilina [14]; Anfotericina B [5]; Beclometasona [5]		
		Omeprazol	Amikacina [6]; Anfotericina B [4]; Furosemida [11]; Gentamicina [4]	25	5%
Potenciación del efecto hipertensivo		Enalapril	Sildenafil [1]	16	3%
		Linezolid	Dobutamina [4]; Dopamina [1]; Enalapril [1]; Espironolactona [2]; Furosemida [3]; Norepinefrina [3]; Salbutamol [1]		
Prolongación del intervalo QT		Ciprofloxacino	Domperidona [3]; Salbutamol [3]	31	6%
		Fluconazol	Ciprofloxacino [7]; Salbutamol [10]		
		Furosemida	Domperidona [3]		
		Metronidazol	Salbutamol [5]		
Reducción del bloqueo neuromuscular		Fenitoína	Rocuronio [3]	3	1%
Riesgo de arritmias ventriculares		Ciprofloxacino	Lactulosa [1]; Metronidazol [1]	34	7%
		Epinefrina	Sevoflurona [1]		
		Lactulosa	Claritromicina [3]; Fluconazol [1]; Moxifloxacino [1]; Salbutamol [4]		
		Metronidazol	Ciprofloxacino [2]		
		Norepinefrina	Digoxina [1]		
		Salbutamol	Claritromicina [5]; Domperidona [1]; Furosemida [11]; Moxifloxacino [2]		
Riesgo de efectos secundarios cardiovasculares		Dobutamina	Aminofilina [6]	24	5%
		Salbutamol	Dobutamina [9]; Dopamina [2]; Norepinefrina [7]		

Riesgo hiperkalemia	de	Enalapril	Eritropoyetina [3]	3	1%
Riesgo hiponatremia	de	Dexametasona	Desmopresina [1]	1	<1%
Riesgo hipotensión	de	Fenitoína	Dopamina [5]	5	1%
Riesgo insuficiencia cardíaca	de	Levotiroxina	Dobutamina [3]; Norepinefrina [2]	5	1%
Riesgo neurotoxicidad	de	Linezolid	Metronidazol [1]	1	<1%
Riesgo en la presión arterial y ortostasis		Clonazepam	Espironolactona [2]; Furosemida [3]; Hidroclorotiazida [1]	69	14%
		Morfina	Enalapril [4]; Espironolactona [4]		
		Fentanilo	Espironolactona [7]; Furosemida [23]; Hidroclorotiazida [1]		
		Furosemida	Diazepam [1]; Midazolam [6]; Morfina [11]		
		Hidroclorotiazida	Clonazepam [1]; Morfina [1]		
		Midazolam	Espironolactona [4]		
Riesgo de tendinitis y ruptura del tendón		Ciprofloxacino	Hidroclorotiazida [8]; Dexametasona [1]	13	3%
		Moxifloxacino	Dexametasona [1]; Hidroclorotiazida [3]		
Riesgo de toxicidad cardíaca		Furosemida	Claritromicina [2]; Moxifloxacino [4]	8	1%
		Hidroclorotiazida	Moxifloxacino [2]		
Síndrome serotoninérgico		Linezolid	NPT [4]	4	1%
TOTAL				488	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

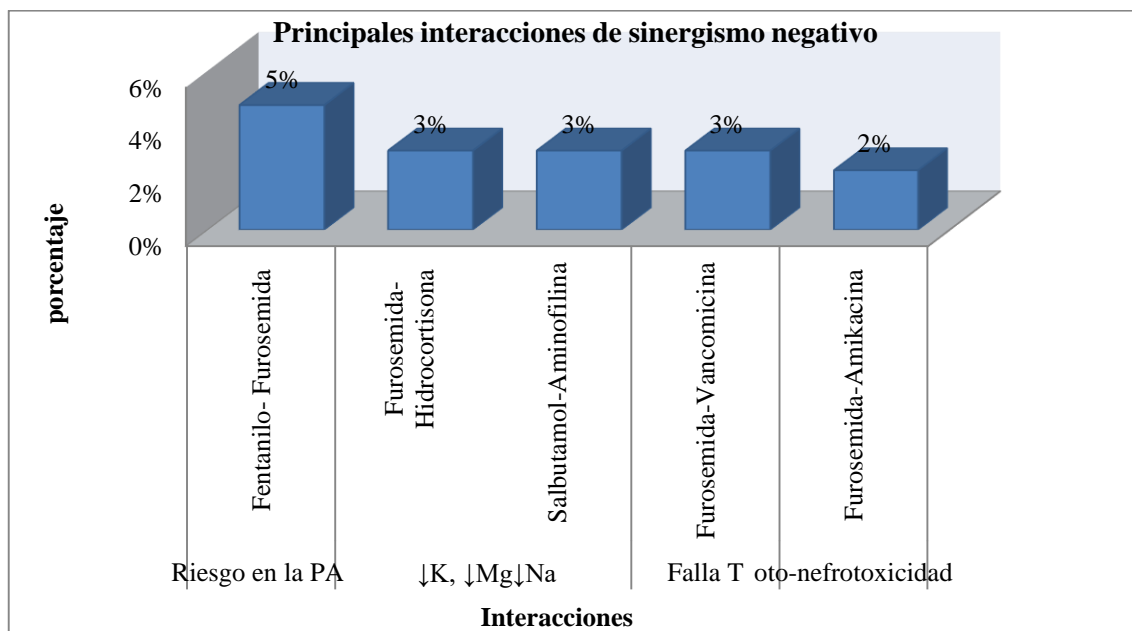


Gráfico 5-3 Principales interacciones de sinergismo negativo

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En cuanto se refiere a las interacciones de sinergismo negativo con mayor incidencia (5%) se reportó fentanilo – furosemida como se muestra en el gráfico 5-3, asociación que da lugar a riesgo en la presión arterial y ortostasis. Fentanil es un fármaco empleado para analgesia y sedación 80-100 veces más fuerte que morfina (Martínez & Muñoz, 2011: p. 201). Sin embargo, uno de sus efectos adversos da lugar a hipotensión con un ocurrencia del 2,6% de los casos como lo muestran López y colaboradores (2007, p.419). Furosemida por su parte es un diurético inhibidor del cotrasportador de Na, K y Cl impidiendo así la reabsorción de estos electrolitos en el asa ascendente de Henle, razón por la cual también muestra actividad antihipertensiva por aumento de eliminación de sodio y disminución de la volemia (Reyna, et.al. 2019: p.113). La interacción entre ambos fármacos puede dar lugar a una intensa hipotensión que debe ser monitorizada. En segundo lugar, se encuentran hidrocortisona- furosemida, vancomicina- furosemida y salbutamol-aminofilina con un 3% del total, cada uno. Hidrocortisona actúa a nivel del metabolismo hidroelectrónico mediante la retención de Na (hipertensión) y da lugar a hipopotasemia. El efecto hipokalemiante de furosemida e hidrocortisona puede potenciarse dando lugar a efectos cardíacos o musculares, un efecto similar ocurre tras el manejo de salbutamol y aminofilina que generalmente son usados para mejorar la broncodilatación, sin embargo, uno de los efectos adversos del salbutamol constituye la prolongación del intervalo QT que sumado a la hipokalemia puede desarrollar y dar lugar a la Torsada de Pointes (Tejada, 2007; Martínez, et.al, 2017). Por otra parte, en cuanto al uso concomitante de furosemida y vancomicina, puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de este último fármaco, su mecanismo no está completamente establecido, sin embargo, el aumento del gasto cardíaco por parte de la furosemida puede dar lugar a un aumento en el aclaramiento de vancomicina, de igual forma ambos fármacos son considerados ototóxicos por lo cual se requiere de un seguimiento farmacoterapéutico estricto, enfatizando en la importancia del apoyo del departamento de farmacovigilancia. Finalmente, con el 2% de incidencia se encontró la asociación de furosemida y amikacina, su sinergia negativa se basa en sus efectos aditivos sobre el riesgo de desarrollar ototoxicidad y nefrotoxicidad, ambos fármacos son inhibidores de la ATPasa. El mecanismo de ototoxicidad no está completamente establecido, sin embargo varios autores sugieren que la inhibición de la enzima ATPasa de la cóclea puede dar variaciones en el líquido endotelial lo cual está directamente relacionado directamente con la pérdida de la audición (Mercado, 2007; Quintero, 2018). Es importante mencionar que la mayoría de interacciones dan lugar a sinergismo con efecto terapéutico negativo para el paciente, siendo las de más ocurrencia (22%) las asociaciones que dan lugar a la potenciación y/o riesgo de hipokalemia, hipomagnesemia e hiponatremia que pueden desencadenar en arritmias ventriculares graves, lo cual se evidencia en la tabla 6-3.

Tabla 7-3 Interacciones de Antagonismo

Efecto	Fármaco potencial	Fármaco objeto	n
Aminofilina antagoniza los efectos de las benzodiazepinas	Aminofilina	Diazepam [1]	1
Corticoides antagonizan los efectos de los antihipertensivos	Dexametasona	Enalapril [3]; Espironolactona [3]	14
	Metilprednisolona	Espironolactona [1]	
	Hidrocortisona	Enalapril [3]; Espironolactona [4]	
TOTAL			15

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

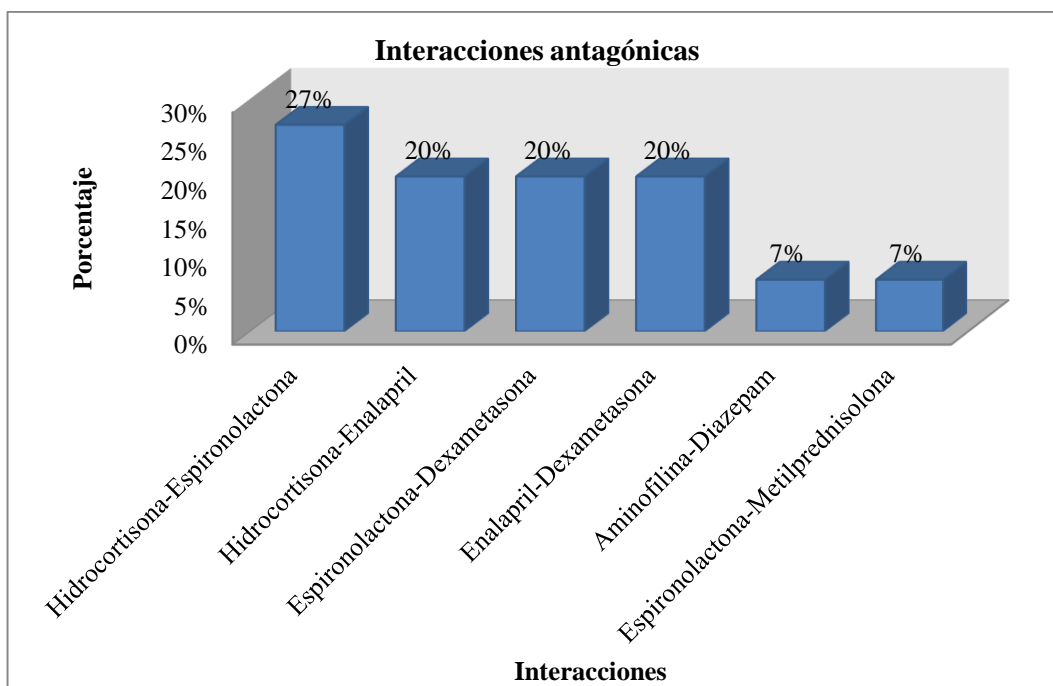


Gráfico 6-3 Interacciones antagonistas reportadas

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En base al mecanismo de acción las interacciones de antagonismo fueron las que menor incidencia tuvieron, únicamente con un total de 15 casos reportados. El uso concomitante entre hidrocortisona y espironolactona fue la más común con un 27% de incidencia, seguida de hidrocortisona-enalapril, dexametasona-espironolactona, dexametasona-enalapril con un 20% para todos los casos y metilprednisolona-espironolactona 7%. En todas las asociaciones los corticoides dan lugar a una hipertensión arterial debido a la retención de sodio que se produce en el metabolismo hidroelectrolítico, siendo así que los fármacos desencadenantes antagonizan el efecto de los antihipertensivos (Fardella, 2013, p.790). En el caso de enalapril al formar parte del

grupo de los fármacos IECA (inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina) inhibe la producción de aldosterona y disminuye la retención de sodio (González, et.al. 2002; p. 276). A pesar de que espironolactona constituye un fármaco diurético presenta cierta actividad antihipertensiva al inhibir igualmente los efectos de la aldosterona. Por otra parte el uso de aminofilina puede antagonizar a las benzodiazepinas, debido a una unión competitiva por los receptores de adenosina intracerebral de ambos fármacos (Arellano y García, 2006: p.310).

3.3.2. Resultado de las Interacciones Farmacocinéticas

Tabla 8-3 Interacciones que actúan a nivel de Distribución

Mecanismo de acción	Fármaco potencial	Fármaco objeto	n
Alteraciones de digoxina en la unión a proteínas, aumenta las Cp de digoxina libre	Digoxina	Clonazepam [1]	2
		Midazolam [1]	
Espironolactona puede desplazar a digoxina de sus puntos de unión a tejidos aumentando sus Cp plasmáticas	Espironolactona	Digoxina[1]	1
Ceftriaxona puede desplazar a fenitoína de sus puntos de unión a proteínas séricas aumentando sus Cp plasmáticas	Fenitoína	Ceftriaxona [1]	1
		Lidocaína [1]	
Fenitoína puede desplazar a lidocaína de sus puntos de unión plasmáticas, sin embargo se metaboliza en corto tiempo			1
TOTAL			5

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Las interacciones farmacocinéticas a nivel de distribución son muy poco frecuentes reportándose en nuestro estudio un total de 5 casos. Para todos los casos se presentó una interacción de cada tipo. En el caso de la asociación de clonazepam, midazolam y espironolactona con digoxina hacen que este último, se desplace de los puntos de unión de las proteínas, aumentando así sus concentraciones plasmáticas pudiendo llegar a ser tóxico en la mayoría de pacientes, dado su estrecho margen terapéutico (1-2 ng/mL). La unión a proteínas de digoxina en condiciones normales suele ser alrededor del 20-30% (Calvo, 2014: p.1), en el caso de los fármacos desencadenantes sobrepasan el 80%, desplazando a digoxina y aumentando la cantidad de fármaco libre (Crevoisier, et.al. 2003: p. 173). Ceftriaxona por su parte puede desplazar a fenitoína por lo cual la cantidad de fármaco libre aumenta, es importante tener en cuenta que

este fármaco tiene efectos cardiodepresores importantes que pueden influir negativamente en la terapia. En el caso de fenitoína y lidocaína, esta última es desplazada de su sitio de unión a las proteínas dando lugar a un aumento de sus Cp sin embargo, su rápida metabolización da lugar a una ineficacia terapéutica (Ochoa, 2017: p.221).

Tabla 9-3 Interacciones que actúan a nivel de Metabolismo hepático-Inducción

Mecanismo de acción	Fármaco p.	Fármaco objeto	N	%
Ácido fólico puede servir como un cofactor en el metabolismo de la fenitoína	Ácido fólico	Fenitoína [1]	1	1%
Aumento de eliminación hepática de lidocaína	Dopamina	Lidocaína [1]	1	1%
Disminución de las Cp de Aminofilina	Levotiroxina	Aminofilina [2]	2	3%
Dexametasona es inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450 1A2 Y 3A4	Dexametasona	Lidocaína [1]; Sildenafil [1]; Fenitoína[4]; Fentanilo [11]	17	25%
Fenitoína es inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450		Aminofilina [5]	5	7%
Fenitoína es inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450 3A4	Fenitoína	Claritromicina [2]; Hidrocortisona [5]; Levotiroxina [1]; Sildenafil [2]; Fentanilo[11]	21	31%
Fenitoína es inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450 3A5		Clonazepam [2]; Diazepam [1]; Metilprednisolona [2]; Midazolam [5]; Paracetamol [3]	13	20%
Fenitoína es inductor de las enzimas hepáticas implicados en el metabolismo		Digoxina [1]	1	1%
Metilprednisolona es inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450	Metilprednisolona	Diazepam [1]	1	1%
Midazolam es inductor de enzimas hepáticas del citocromo P450	Midazolam	Dexametasona [2]	2	3%
Piridoxina es un cofactor enzimático implicado en Rx metabólicas de óxido-reducción	Piridoxina	Fenitoína [3]	3	4%
	TOTAL		67	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

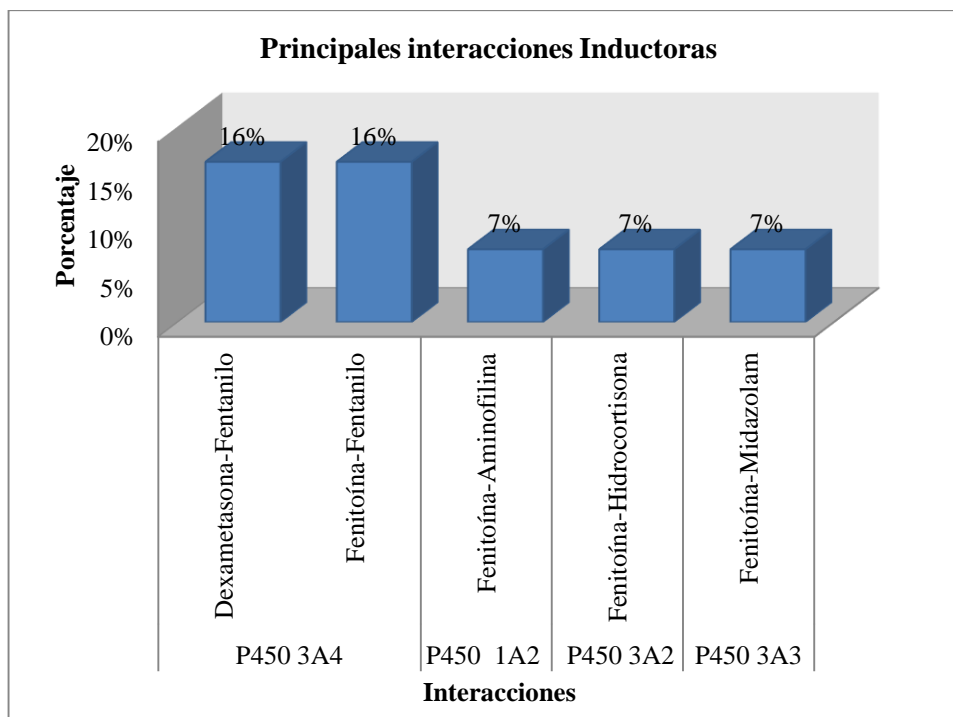


Gráfico 7-3 Principales interacciones metabolismo-inducción

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Los fármacos antiepilépticos tales como la fenitoína y fenobarbital son los principales inductores enzimáticos empleados con alta frecuencia en la práctica clínica diaria de UCIN (Aldaz, 2013; p.37). El gráfico 7.3 nos da a conocer que, en cuatro de las cinco interacciones, fenitoína presenta la mayor incidencia debido a que es un potente inductor de otros fármacos. La interacción entre fenitoína-fentanilo y dexametasona-fentanilo constituyen las asociaciones más frecuentes, con un 16% de incidencia para ambos casos. Fentanilo es un fármaco metabolizado por la isoenzima CYP3A4 a norfentanilo, sin embargo su uso concomitante con fenitoína y dexametasona puede dar lugar a una disminución de sus C_p y por ende pérdida de su efecto terapéutico (Alamo, et.al, 2017: p.189). El mecanismo es similar para el resto de los casos la única diferencia es la isoenzima por la cual se metaboliza el fármaco objeto, así tenemos que aminofilina se metaboliza por CYP 1A2, hidrocloruro 3A2 y midazolam 3A3 (Afsanch, et.al, 2011; Ashwini, et.al. 2017, Delgado, 2007). A pesar de que fenobarbital también es empleado frecuentemente en nuestro estudio no se incluyó debido a que únicamente fue utilizado 5 días antes de finalizar la investigación (por rotura de stock), por lo tanto, no se podía obtener datos significativos en poco tiempo.

Tabla 10-3 Interacciones que actúan a nivel de Metabolismo hepático-Inhibición

Mecanismo de acción	Fármaco potencial	Fármaco objeto	n	%
Ciprofloxacino es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 1A2	Ciprofloxacino	Aminofilina [5]; Melatonina [1]; Fenitoína [4]	10	9%
Ciprofloxacino es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A4		Fluticasona [5]; Sildenafil [4]	9	8%
Claritromicina es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A3	Claritromicina	Aminofilina [3]; Domperidona [1]; Sildenafil [1]	5	4%
Claritromicina es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A4		Fluticasona [5]; Hidrocortisona [3]; Dexametasona [2]	10	9%
Clonazepam es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A4	Clonazepam	Claritromicina [1]	1	1%
Fluconazol es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 2C9 y 2C19.	Fluconazol	Dexametasona [4]; Fenitoína [10]; Metilprednisolona [1]; Omeprazol [5]	10	9%
Fluconazol es inhibidor del metabolismo hepático CYP450		Aminofilina [10]	10	9%
Fluconazol es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A4		Fentanilo [16]; Fluticasona [3]; Midazolam [2]; Sildenafil [3], Fenitoína [10]; Hidrocortisona [13]	47	42%
Metronidazol es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 2C19 y 3A	Metronidazol	Fenitoína [2]	2	2%
Octreotide es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 3A4	Octreotide	Fentanilo [6]	6	5%
Omeprazol es inhibidor del metabolismo hepático CYP450 2C19.	Omeprazol	Fenitoína [2]; Midazolam [1]	3	3%
TOTAL			113	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

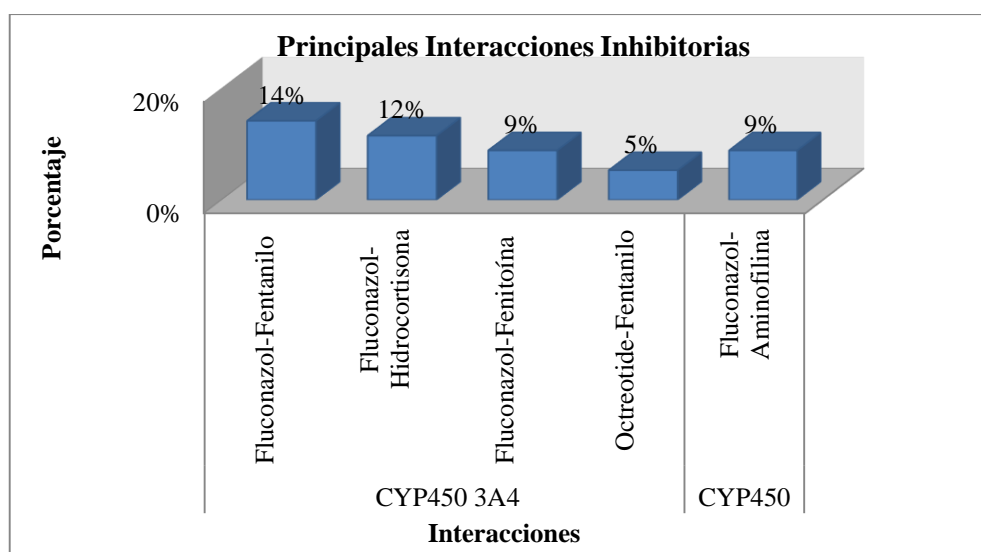


Gráfico 8-3 Principales interacciones de Metabolismo Inhibitorio

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Existen varios fármacos que pueden actuar como inhibidores enzimáticos, sin embargo, se consideraron únicamente los siguientes para el presente estudio: antifúngicos de tipo azólicos (fluconazol), antimicrobiano de tipo quinolona (ciprofloxacino), macrólido (claritromicina) y nitroimidazol (metronidazol), así como también IBP (omeprazol), antiepiléptico (clonazepam) y hormonas antisecretoras (octreotide). El gráfico 8-3 indica que en cuatro de los cinco casos más incidentes, el fluconazol es el fármaco inhibidor con mayor potencial de riesgo en la UCIN, debido a que es considerado un inhibidor potente. Su interacción con fentanilo es la más frecuente con n=16 representado un 14%, con 9% fenitoína e hidrocortisona 12%, la inhibición para los tres casos se basa en las isoenzimas 3A4, dando lugar al aumento de las Cp de estos fármacos en sangre y potenciando sus efectos llegando a ser tóxicos (Díaz & Garcés, 2012: p. 89). En el caso de su asociación con el fentanilo puede potenciar sus efectos sobre la depresión respiratoria al aumentar sus Cp, estudios han demostrado un aumento hasta 174% y por ende un 67% de disminución de excreción renal, el mismo efecto se da tras la administración concomitante con octreotide (Herrera & Garzón, 2014: p.102). Para la fenitoína es necesario la monitorización de la misma con la finalidad de suspender o disminuir sus dosis, principalmente en pacientes neonatos ya que los síntomas de toxicidad (somnia, ataxia, náuseas) suelen ser difíciles de apreciar en este grupo de pacientes (Collado, et.al. 2013: p.1). En el caso de hidrocortisona su toxicidad puede dar lugar a desequilibrios hidroelectrolíticos (hipokalemia, hipocalcemia), o convulsiones en algunos de los casos (Fardella, 2013, p.790). Finalmente, el manejo concomitante con aminofilina tiene varios entredichos, ya que no existen muchos estudios realizados, y no se conoce específicamente cual isoenzima se ve afectada, sin embargo, existen reportes en los cuales se han descrito disminuciones de su aclaramiento.

Tabla 11-3 Interacciones que actúan a nivel de Excreción Renal

Mecanismo de acción	Fármaco potencial	Fármaco objeto	N	%
Furosemida aumenta el aclaramiento renal de aminofilina		Aminofilina [10]	10	26%
Furosemida disminuye el aclaramiento renal de ciprofloxacino por competir por la secreción tubular	Furosemida	Ciprofloxacino [10]	10	26%
Hidroclorotiazida retiene el Ca por inhibición de su excreción	Hidroclorotiazida	Gluconato de calcio [1]	1	3%
Dobutamina aumenta el aclaramiento renal de vancomicina	Dobutamina	Vancomicina [15]	15	39%
Dopamina aumenta el aclaramiento renal de vancomicina	Dopamina	Vancomicina [2]	2	5%
TOTAL			38	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

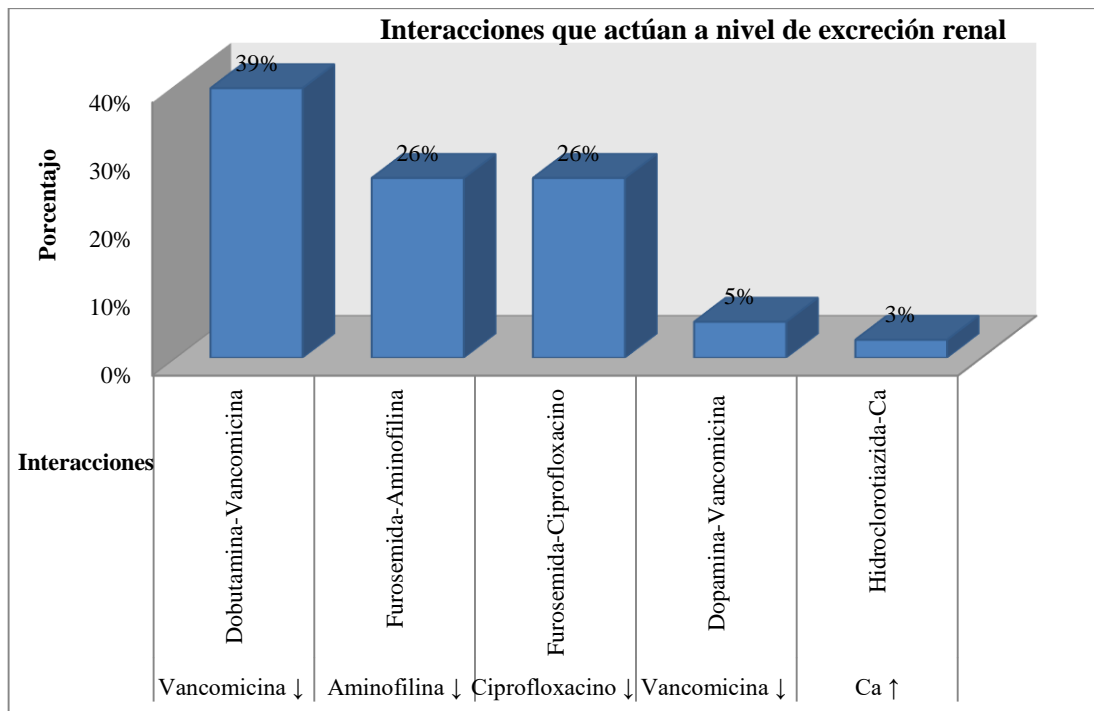


Gráfico 9-3 Interacciones que actúan a nivel de excreción renal

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Para los fármacos que actúan a nivel de excreción únicamente se reportaron 38 casos, de los cuales la asociación entre dobutamina y vancomicina constituyen el 39%, su mecanismo se basa en que los estimulantes cardíacos aumentan el flujo sanguíneo renal, filtración y secreción tubular dando como resultado una mayor excreción del antibacteriano (Carrillo & Leal, 2009: p.75). En la interacción de dopamina- vancomicina que representa el 5% ocurre el mismo proceso por tratarse de fármacos que pertenecen al mismo grupo terapéutico (Golombeck, et.al, 2011: p.291). Furosemida-aminofilina y furosemida-ciprofloxacino, ocupa el segundo lugar con 26% para ambos casos, para la primera interacción no existe mucha información, no obstante, pueden darse variaciones en las Cp de aminofilina ya sean aumentadas o reducidas, por lo cual es recomendable una monitorización y ajuste de dosis si es necesario (existiendo un riesgo de efecto proconvulsivo). En la segunda interacción el diurético de asa puede competir con las quinolonas por la secreción tubular dando lugar a una disminución del aclaramiento renal (Carrillo, et.al. 2018: p.93). Por último, y con gran importancia clínica se muestra la interacción entre hidroclorotiazida y calcio con 3% del total, su mecanismo se basa en la inhibición de la excreción renal de calcio por parte de los diuréticos tiazídicos incrementando así las Cp de Ca, en tratamientos prolongados tras esta asociación se ha evidenciado alcalosis metabólica (Mondaca, 2011: p.53).

Tabla 12-3 Interacciones de mecanismo desconocido

Efecto	Fármaco potencial	Fármaco objeto	n
Dexametasona puede inhibir o mejorar los efectos de rocuronio	Dexametasona	Rocuronio [1]	1
Disminución de las Cp Diazepam hasta un 22%	Diazepam	Cafeína [1]	1
Metoclopramida puede atenuar los efectos de dopamina	Dopamina	Metoclopramida [1]	1
acumulación de furosemida-efectos tóxicos	Furosemida	Ranitidina [1]	1
Piperacilina puede prolongar los efectos de rocuronio	Rocuronio	Piperacilina + Tazobactam [4]	4
TOTAL			8

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En cuanto a mecanismos desconocidos las bases de datos empleadas muestran únicamente el efecto tras su uso concomitante más no el mecanismo de acción específico, es decir que no se tiene conocimientos sobre en qué parte del proceso LADME tienen lugar. Se reportaron 8 casos que presentaron efectos totalmente diferentes. La asociación entre corticosteroides (dexametasona) y relajantes musculares no despolarizantes (rocuronio) puede mejorar o atenuar los efectos de este último fármaco, esto se debe a que ambos fármacos actúan sobre el SNC (Cordero, 2014: p.281). Respecto a diazepam, estudios han demostrado una disminución hasta un 22% tras su administración con cafeína. Por su parte metoclopramida puede inhibir los efectos de dopamina, siendo necesario la suspensión de metoclopramida dependiendo el caso (Contretas, et.al, 2010: p.43). El empleo de ranitidina-furosemida se basa en una interacción de tipo farmacocinético en donde se ha dado a conocer un aumento entre 28%-37% de las Cp de este último (AEPED, 2015: p.1). Por último, la asociación entre rocuronio – piperacilina + tazobactam puede prolongar los efectos de los relajantes musculares, sin embargo, únicamente existe información para vecurio, estos efectos se basan principalmente en la depresión respiratoria sobre lo cual se requiere monitorización (Vademecum, 2018: p. 1).

3.4. Resultado de Interacciones según la Relevancia Clínica

Tabla 13-3 Total de Interacciones según su Relevancia clínica

Clasificación de las Interacciones		n
Gravedad	Grave	113
	Moderada	568
	Leve	154
Probabilidad	Definida	0
	Probable	397
	Posible	438
Riesgo	Tipo I	66
	Tipo II	337
	Tipo III	334
	Tipo IV	98
Tiempo de exposición (días)	≤2	41
	3-5	64
	> 5	114

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

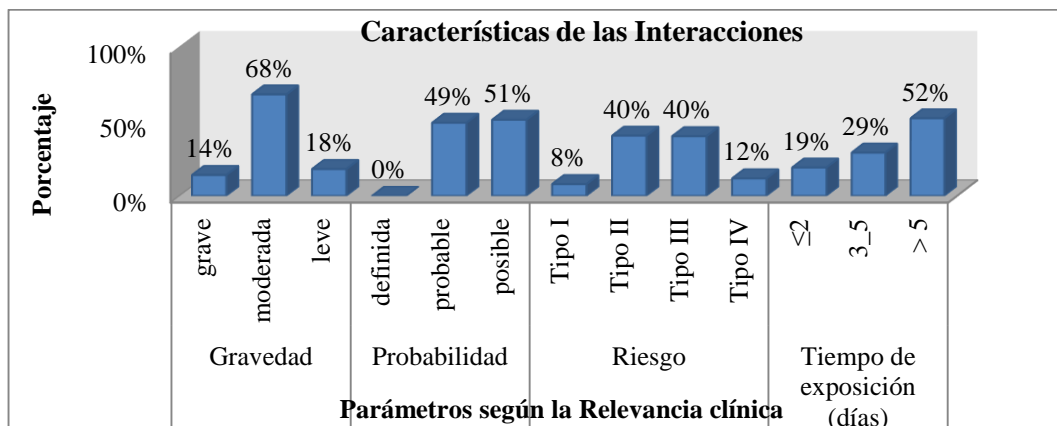


Gráfico 10-3 Clasificación de las Interacciones según su Relevancia clínica

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

La relevancia clínica de una interacción o el riesgo que presenta cada una de ellas se encuentra definido en base a dos parámetros, gravedad y probabilidad. En cuanto a la severidad las interacciones de mayor a menor incidencia fueron moderadas, leves y graves con un total del 68%, 18% y 14% respectivamente, estos datos se relacionan al estudio de Santibañez y colaboradores (2014, p. 249) en donde demuestran que las interacciones moderadas tuvieron más

ocurrencia (51,7%). Con relación a la probabilidad de aparición se utilizó el algoritmo de Horn (Aldaz, et.a., 2012: p.75) en donde se evalúa parámetros de documentación y estudios clínicos en el paciente para determinar si una investigación es probada, probable o posible. Una vez analizados los casos no se reportó ninguno para interacción definida o probada, mientras que el 49% y 51% corresponde a interacciones probables y posibles respectivamente, es importante mencionar que no existe información sobre la causalidad de las interacciones en neonatos o pacientes pediátricos que corrobore nuestros resultados. En base al riesgo, los 66 casos tipo I, deberían analizarse por un grupo multidisciplinario, con la finalidad de analizar alternativas para reducir el riesgo, considerando que este grupo supone el de mayor prioridad en cuanto a su posible desenlace; las interacciones Tipo II y Tipo III representan un 40% para ambos casos cada una, con 337 y 334 interacciones respectivamente, en donde el monitoreo y seguimiento estricto son necesarios, además en una gran mayoría de los estadios Tipo II es necesario valorar una alternativa terapéutica y/o ajuste de dosis; las interacciones Tipo IV representan un 12% del total y si bien no representan un riesgo clínico importante, este estudio nos permitió identificar los desencadenantes sobre los cuales se podría enfocar posibles intervenciones. Finalmente, el tiempo de exposición en el 52% de los casos fue mayor a 5 días y la mediana de 6 días, dato directamente relacionado con la investigación hecha por Hernández y colaboradores (2018: p.410) en donde la media de tiempo de exposición fue de 7 días.

3.4.1. Interacciones entre fármacos según su gravedad, probabilidad y riesgo

3.4.1.1. Interacciones medicamentosas graves

Tabla 14-3 Interacciones medicamentosas graves - riesgo y probabilidad

Fármacos objetos	Fármacos potenciales	Probabilidad	Riesgo	Media (días)	n	%
Ciprofloxacino	Aminofilina [5]	Probable	Tipo I	3	14	12%
	Dexametasona [1]	Probable	Tipo I	1		
	*Hidrocortisona [8]	Probable	Tipo I	8		
Claritromicina	Domperidona [1]	Posible	Tipo II	28	6	5%
	Fluticasona [5]	Posible	Tipo II	12		
Clonazepam	Morfina [3]	Probable	Tipo I	6	3	3%
Dexametasona	*Desmopresina [1]	Probable	Tipo I	2	2	2%
	Moxifloxacino [1]	Posible	Tipo II	3		
Espironolactona	Digoxina [2]	Posible	Tipo II	2	4	4%

	Enalapril [2]	Probable	Tipo I	13		
Fenitoína	Dopamina [5]	Posible	Tipo II	8	5	4%
Fentanilo	Clonazepam [4]	Probable	Tipo I	7	43	38%
	Fenitoína [11]	Posible	Tipo II	9		
	Fluconazol [16]	Probable	Tipo I	6		
	Linezolid [5]	Posible	Tipo II	5		
	Morfina [7]	Probable	Tipo I	4		
Furosemida	Amikacina [11]	Probable	Tipo I	4	11	10%
Linezolid	Dobutamina [4]	Posible	Tipo II	7	13	11%
	Dopamina [1]	Posible	Tipo II	5		
	Norepinefrina [3]	Posible	Tipo II	2		
	NPT [4]	Posible	Tipo II	1		
	Salbutamol [1]	Posible	Tipo II	11		
Moxifloxacino	*Hidrocortisona [3]	Probable	Tipo I	10	3	3%
Piperacilina + Tazobactam	Vancomicina [3]	Posible	Tipo II	1	3	3%
Rocuronio	Amikacina [1]	Posible	Tipo II	6	6	5%
	Gentamicina [5]	Posible	Tipo II	2		
TOTAL				6	113	100%

El asterisco (*) representa que están contraindicados

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

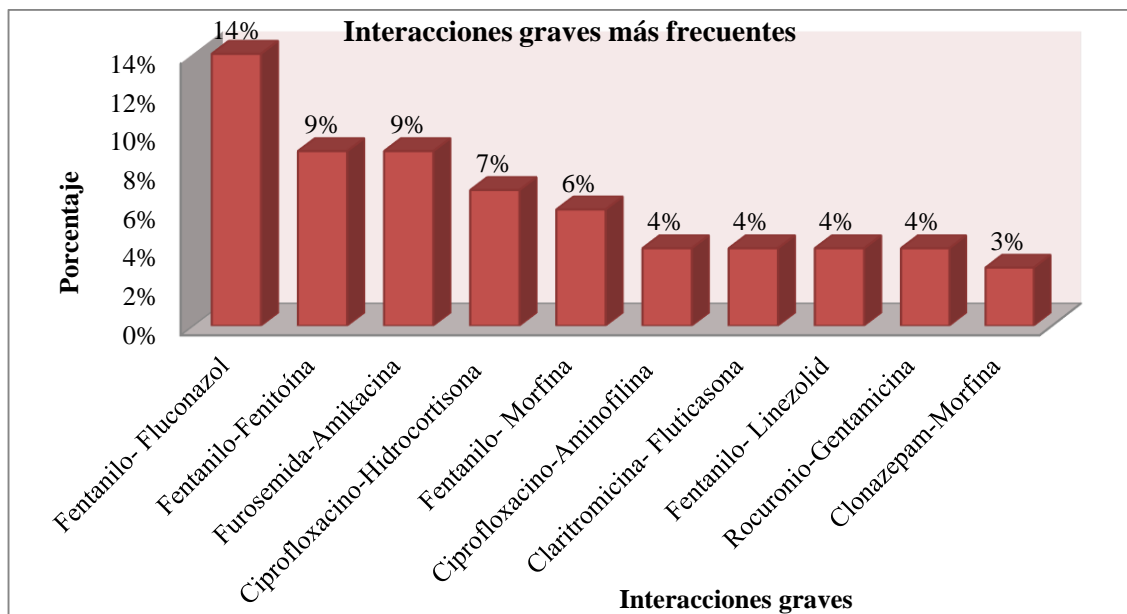


Gráfico 11-3 Principales interacciones graves

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Es importante tomar en cuenta que en las interacciones graves el riesgo supera el beneficio, razón por la cual varias de ellas se encuentran contraindicadas. En el gráfico 11-3 se encuentran las diez interacciones graves más frecuentes presentadas en el área de UCIN del HGOIA, siendo la asociación de fentanil - fluconazol la más predominante, con una incidencia del 14%, su efecto como se mencionó anteriormente se basa en el riesgo de depresión respiratoria fatal debido al aumento de las Cp de fentanilo por inhibición enzimática ocasionada por fluconazol (Díaz & Garcés, 2012; Herrera & Garzón, 2014). El segundo caso más frecuente es el empleo de fenitoína y fentanilo con un 9%, esta interacción se basa en la inducción hepática por parte del anticonvulsivo, la cual debe ser estrictamente monitorizada ya que en una terapia que mantenga el uso de fentanilo como analgésico narcótico su asociación con fenitoína puede aumentar el dolor debido al aumento del analgésico en su aclaramiento renal, por el contrario la suspensión del anticonvulsivo puede causar depresión respiratoria, dependiendo de las dosis empleadas, por lo que se recomienda evitar el manejo concomitante de ambos (Alamo, et.al, 2017: p.189). En cuanto se refiere a la asociación de aminoglucósidos y diuréticos de asa (amikacina-furosemida), ambos fármacos presentan efectos nefrotóxicos y ototóxicos, por lo que existe una sinergia con efecto negativo para el paciente (Mercado, 2007; Quintero, 2018). Una de las principales precauciones necesarias tras el uso de quinolonas como ciprofloxacino, se debe al riesgo de desarrollar tendinitis, padecimiento que puede potenciarse con el empleo concomitante de hidrocortisona, sin embargo, su mecanismo no se encuentra totalmente esclarecido. La ruptura del tendón generalmente afecta al tendón de Aquiles, mano (específicamente pulgar) y hombros, en varios casos se requiere de cirugía, aunque también se ha observado casos de discapacidad prolongada (Medrano, et.al. 2007: p. 227). Por otra parte, el empleo de fármacos depresores de SNC tales como fentanilo y morfina que en nuestro estudio representa el 6%, puede dar lugar a depresión respiratoria, coma e inclusive muerte; este tipo de terapia debe evitarse en todos los casos (Salvador & Aliaga, 2016:p. 161). El resto de interacciones se encuentran bajo el 4% del total, a pesar de ello resulta importante mencionar una de las incompatibilidades con mayor importancia, siendo esta ceftriaxona – calcio en la cual se han evidenciado desenlaces fatales de RNPT y RNT tras su administración, por precipitación de sales de calcio en pulmones y riñones, por ende la prescripción de ceftriaxona está totalmente contraindicada si el paciente se encuentra recibiendo soluciones que tengan calcio tales como Soluciones de Hartmann, Ringer o NPT (Zeng, et.al, 2018; Steadman, 2010). La tabla 14-3 nos da a conocer que la frecuencia en días de exposición de las interacciones graves fueron de 6 días, por tratarse de asociaciones que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes la probabilidad manifestada fue probable y posible dando lugar a riesgo de Tipo I y II, cabe recalcar que no se pudo clasificar como probada a ninguna interacción ya que los parámetros que mide la escala de Horn son bastante exigentes, siendo así que, uno de los motivos por los cuales no se alcanzó esta puntuación para

ningún caso, constituye la medición de la cantidad del fármaco en sangre puesto que este tipo de análisis no se realizan dentro de la institución de salud y la farmacocinética clínica en Ecuador es muy limitada.

3.4.1.2. Interacciones medicamentosas moderadas

Tabla 15-3 Interacciones medicamentosas moderadas – riesgo y probabilidad

Fármacos objetos	Fármacos potenciales	Probabilidad	Riesgo	Frecuencia (días)	n	%
Amikacina	Ampicilina [3]	Posible	Tipo III	6	11	2%
	Ceftriaxona [1]	Probable	Tipo II	1		
	Omeprazol [6]	Posible	Tipo III	3		
	Vancomicina [1]	Probable	Tipo II	1		
Aminofilina	Claritromicina [3]	Posible	Tipo III	15	26	5%
	Diazepam [1]	Posible	Tipo III	3		
	Dobutamina [6]	Probable	Tipo II	5		
	Levotiroxina [2]	Posible	Tipo III	9		
	Salbutamol [14]	Probable	Tipo II	5		
Anfotericina B	Acetazolamida [1]	Posible	Tipo III	1	13	2%
	Amikacina [3]	Probable	Tipo II	4		
	Dexametasona [2]	Posible	Tipo III	12		
	Digoxina [1]	Posible	Tipo III	9		
	Omeprazol [4]	Posible	Tipo III	2		
	Rocuronio [2]	Posible	Tipo III	6		
Ciprofloxacino	Domperidona [3]	Posible	Tipo III	3	16	3%
	Fluticasona [5]	Posible	Tipo III	6		
	Lactulosa [1]	Posible	Tipo III	3		
	Salbutamol [3]	Posible	Tipo III	7		
	Sildenafil [4]	Probable	Tipo II	7		
Claritromicina	Lactulosa [3]	Posible	Tipo III	10	4	1%
	Sildenafil [1]	Posible	Tipo III	7		
Clindamicina	Rocuronio [2]	Posible	Tipo III	6	2	<1%
Clonazepam	Claritromicina [1]	Posible	Tipo III	18	10	2%
	Digoxina [1]	Posible	Tipo III	6		
	Enalapril [2]	Posible	Tipo III	3		
	Espironolactona [2]	Posible	Tipo III	3		
	Lidocaína [1]	Posible	Tipo III	7		
	Melatonina [1]	Posible	Tipo III	5		
	Metoclopramida [1]	Posible	Tipo III	3		

	Rocuronio [1]	Probable	Tipo II	7		
Dexametasona	Aminofilina [5]	Posible	Tipo III	2	16	3%
	Claritromicina [2]	Probable	Tipo II	7		
	Lactulosa [1]	Posible	Tipo III	1		
	Rocuronio [1]	Posible	Tipo III	1		
	Salbutamol [6]	Posible	Tipo III	3		
	Sildenafil [1]	Posible	Tipo III	1		
Dobutamina	Levotiroxina [3]	Probable	Tipo II	4	12	2%
	Salbutamol [9]	Probable	Tipo II	5		
Enalapril	Dexametasona [3]	Posible	Tipo III	7	9	2%
	Linezolid [1]	Posible	Tipo III	6		
	Morfina [4]	Posible	Tipo III	4		
	Sildenafil [1]	Probable	Tipo II	14		
Epinefrina	Sevofluorano [1]	Posible	Tipo III	1	1	<1%
Espironolactona	Dexametasona [3]	Posible	Tipo III	7	15	3%
	Lactulosa [2]	Posible	Tipo III	17		
	Linezolid [2]	Posible	Tipo III	6		
	Metilprednisolona [1]	Posible	Tipo III	3		
	Morfina [4]	Posible	Tipo III	5		
	Sildenafil [3]	Posible	Tipo III	17		
Fenitoína	Acetazolamida [1]	Posible	Tipo III	1	52	9%
	Ácido fólico [1]	Posible	Tipo III	6		
	Aminofilina [5]	Posible	Tipo III	7		
	Ciprofloxacino [4]	Probable	Tipo II	10		
	Claritromicina [2]	Probable	Tipo II	11		
	Clonazepam [2]	Probable	Tipo II	18		
	Diazepam [1]	Probable	Tipo II	3		
	Digoxina [1]	Probable	Tipo II	11		
	Dexametasona [4]	Posible	Tipo III	3		
	Hidrocortisona [5]	Posible	Tipo III	12		
	Levotiroxina [1]	Posible	Tipo III	14		
	Lidocaína [1]	Posible	Tipo III	13		
	Metilprednisolona [2]	Posible	Tipo III	10		
	Metoclopramida [1]	Posible	Tipo III	20		
	Midazolam [5]	Probable	Tipo II	12		
	Morfina [5]	Probable	Tipo II	13		
	Omeprazol [2]	Posible	Tipo III	5		
	Paracetamol [3]	Posible	Tipo III	8		
	Piridoxina [3]	Posible	Tipo III	6		
	Rocuronio [3]	Probable	Tipo II	5		
Fentanilo	Dexametasona [11]	Posible	Tipo III	2	86	15%
	Diazepam [1]	Probable	Tipo II	1		
	Enalapril [5]	Posible	Tipo III	6		

	Espironolactona [7]	Posible	Tipo III	7		
	Furosemida [23]	Probable	Tipo II	7		
	Hidroclorotiazida [1]	Posible	Tipo III	11		
	Levetiracetam [17]	Posible	Tipo III	11		
	Metoclopramida [1]	Probable	Tipo II	6		
	Midazolam [5]	Probable	Tipo II	9		
	Octreotide [6]	Posible	Tipo III	5		
	Rocuronio [9]	Probable	Tipo II	5		
Fluconazol	Aminofilina [10]	Probable	Tipo II	7	64	11%
	Ciprofloxacino [7]	Probable	Tipo II	6		
	Dexametasona [4]	Posible	Tipo III	1		
	Fenitoína [10]	Probable	Tipo II	6		
	Fluticasona [3]	Posible	Tipo III	6		
	Hidrocortisona [13]	Probable	Tipo II	5		
	Lactulosa [1]	Posible	Tipo III	7		
	Metilprednisolona [1]	Posible	Tipo III	9		
	Midazolam [2]	Probable	Tipo II	3		
	Salbutamol [10]	Probable	Tipo II	3		
	Sildenafil [3]	Probable	Tipo II	2		
Furosemida	Anfotericina B [9]	Probable	Tipo II	7	102	18%
	Cefotaxima [3]	Posible	Tipo III	3		
	Ceftazidima [7]	Posible	Tipo III	4		
	Ceftriaxona [3]	Probable	Tipo II	5		
	Cefuroxima [1]	Posible	Tipo III	1		
	Claritromicina [2]	Probable	Tipo II	4		
	Clonazepam [3]	Probable	Tipo II	4		
	Diazepam [1]	Probable	Tipo II	1		
	Digoxina [1]	Probable	Tipo II	9		
	Domperidona [3]	Posible	Tipo III	3		
	Hidroclorotiazida [1]	Posible	Tipo III	13		
	Lactulosa [3]	Posible	Tipo III	8		
	Linezolid [3]	Posible	Tipo III	5		
	Metilprednisolona [2]	Posible	Tipo III	3		
	Midazolam [6]	Posible	Tipo III	5		
	Morfina [11]	Probable	Tipo II	7		
	Moxifloxacino [4]	Probable	Tipo II	11		
	Rocuronio [8]	Probable	Tipo II	6		
	Salbutamol [11]	Probable	Tipo II	9		
	Sildenafil [5]	Probable	Tipo II	15		
	Vancomicina [15]	Probable	Tipo II	4		
Gentamicina	Omeprazol [4]	Posible	Tipo III	2	7	1%
	Vancomicina [3]	Probable	Tipo II	1		
Hidroclorotiazida	Gluconato de calcio [1]	Posible	Tipo III	1	7	1%

	Clonazepam [1]	Posible	Tipo III	5		
	Lactulosa [1]	Posible	Tipo III	5		
	Morfina [1]	Posible	Tipo III	4		
	Moxifloxacino [2]	Posible	Tipo III	10		
	Sildenafil [1]	Posible	Tipo III	21		
Hidrocortisona	Aminofilina [6]	Probable	Tipo II	13	44	8%
	Anfotericina B[9]	Probable	Tipo II	9		
	Claritromicina [3]	Probable	Tipo II	21		
	Digoxina [1]	Probable	Tipo II	4		
	Enalapril [3]	Probable	Tipo II	23		
	Espironolactona [4]	Probable	Tipo II	23		
	Lactulosa [3]	Posible	Tipo III	14		
	Rocuronio [8]	Posible	Tipo III	5		
	Salbutamol [7]	Probable	Tipo II	14		
Levetiracetam	Metoclopramida [5]	Posible	Tipo III	12	13	2%
	Morfina [8]	Probable	Tipo II	14		
Linezolid	Metronidazol [1]	Posible	Tipo III	2	3	1%
	Morfina [2]	Posible	Tipo III	7		
Midazolam	Acetazolamida [1]	Posible	Tipo III	1	22	4%
	Digoxina [1]	Probable	Tipo II	11		
	Espironolactona [4]	Posible	Tipo III	6		
	Levetiracetam [8]	Posible	Tipo III	10		
	Lidocaína [1]	Posible	Tipo III	12		
	Metoclopramida [2]	Posible	Tipo III	2		
	Morfina [1]	Probable	Tipo II	2		
	Omeprazol [1]	Posible	Tipo III	3		
	Rocuronio [3]	Posible	Tipo III	5		
Moxifloxacino	Lactulosa [1]	Posible	Tipo III	3	1	<1%
Norepinefrina	Digoxina [1]	Posible	Tipo III	9	3	1%
	Levotiroxina [2]	Posible	Tipo III	4		
Rocuronio	Piperacilina + Tazobactam [4]	Posible	Tipo III	6	7	1%
	Vancomicina [3]	Posible	Tipo III	6		
Salbutamol	Acetazolamida [1]	Posible	Tipo III	1	22	4%
	Claritromicina [5]	Probable	Tipo II	12		
	Domperidona [1]	Probable	Tipo II	7		
	Dopamina [2]	Posible	Tipo III	9		
	Lactulosa [4]	Posible	Tipo III	11		
	Moxifloxacino [2]	Posible	Tipo III	10		
	Norepinefrina [7]	Posible	Tipo III	7		
TOTAL				7	568	100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

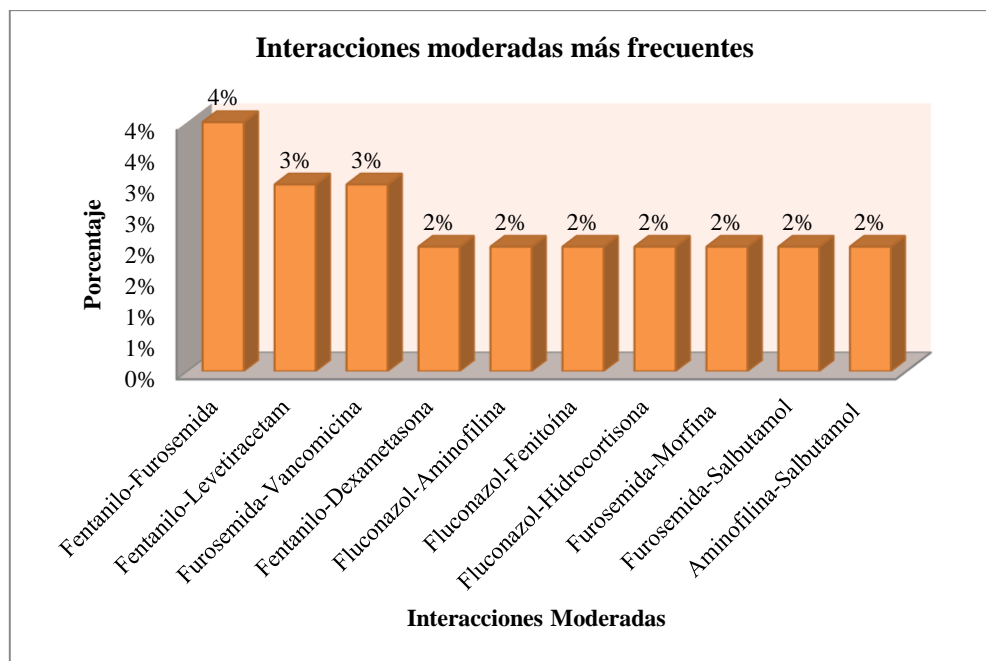


Gráfico 12-3 Principales Interacciones moderadas

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

A diferencia de las interacciones graves las moderadas no se encuentran contraindicadas, sin embargo, es necesario monitorizar a los pacientes durante la farmacoterapia, así como también evaluar los parámetros clínicos con la finalidad de realizar algún tipo de ajuste de dosis en el caso de que sea necesario (Pinos, et.al. 2018: p.236). La tabla 15-3 muestra que la media para este tipo de interacciones fue de 7 días, en cuanto a la probabilidad se observan datos iguales a los graves, sin embargo, por tratarse de interacciones en las cuales no se compromete la vida del neonato e inclusive algunas de estas se emplean para el beneficio de este, el riesgo es menor siendo este de tipo II y III. La interacción más frecuente con 4% fue fentanilo-furosemida la cual se basa en un sinergismo negativo dando lugar a una potenciación de los efectos hipertensivos que ambos fármacos presentan (López, et.al, 2007; Reyna, et.al. 2019). Con una incidencia del 3% se ubican el uso concomitante de fentanil-levetiracetam y furosemida-vancomicina, dando como resultado un sinergismo positivo para crisis convulsivas y pérdida de actividad antibacteriana, por aumento del aclaramiento renal respectivamente. El resto de interacciones reportaron un 2%, con 11 casos cada uno, el grafico 13-3 muestra que los fármacos desencadenantes en casi todos los casos resulta ser fentanilo, fluconazol y furosemida. Cabe recalcar que el total de interacciones moderadas reportadas fue 568 (68%), siendo estas las más frecuentes, datos similares presentó el estudio de Hernández y colaboradores en donde se reporta el 76% (2018, p. 411).

3.4.1.3. Interacciones medicamentosas leves

Tabla 16-3 Interacciones medicamentosas leves – riesgo y probabilidad

Fármaco 1	Fármaco 2	Probabilidad	Riesgo	Media(días)	n	%
Amikacina	Ceftazidima [2]	Posible	Tipo IV	2	2	1%
Ciprofloxacino	Melatonina [1]	Posible	Tipo IV	2	2	1%
	Metronidazol [1]	Posible	Tipo IV	5		
Claritromicina	Ampicilina [2]	Posible	Tipo IV	7	2	1%
Clonazepam	Aminofilina [1]	Posible	Tipo IV	1	1	1%
Dexametasona	Lidocaína [1]	Posible	Tipo IV	1	3	2%
	Midazolam [2]	Posible	Tipo IV	3		
Diazepam	Caféina [1]	Posible	Tipo IV	4	2	1%
	Metilprednisolona [1]	Posible	Tipo IV	3		
Dopamina	Lidocaína [1]	Posible	Tipo IV	1	2	1%
	Metoclopramida [1]	Posible	Tipo IV	6		
Enalapril	Eritropoyetina [3]	Posible	Tipo IV	10	3	2%
Fenitoína	Ceftriaxona [1]	Posible	Tipo IV	3	5	3%
	Metronidazol [2]	Posible	Tipo IV	5		
	Sildenafil [2]	Posible	Tipo III	13		
Fluconazol	Metronidazol [4]	Posible	Tipo IV	4	9	6%
	Omeprazol [5]	Posible	Tipo IV	4		
Furosemida	Aminofilina [10]	Posible	Tipo IV	4	72	47%
	Ciprofloxacino [10]	Probable	Tipo III	7		
	Dexametasona [11]	Posible	Tipo IV	2		
	Enalapril [7]	Posible	Tipo IV	6		
	Gentamicina [5]	Probable	Tipo III	3		
	Hidrocortisona [17]	Probable	Tipo III	9		
	Omeprazol [11]	Probable	Tipo III	4		
	Ranitidina [1]	Posible	Tipo IV	1		
Hidroclorotiazida	Enalapril [1]	Posible	Tipo IV	10	3	2%
	Hidrocortisona [1]	Probable	Tipo III	20		
	Metilprednisolona [1]	Posible	Tipo IV	1		
Metronidazol	Ciprofloxacino [2]	Posible	Tipo IV	7	7	5%
	Salbutamol [5]	Posible	Tipo IV	4		
Salbutamol	Anfotericina B [5]	Probable	Tipo III	7	18	12%
	Beclometasona [5]	Posible	Tipo IV	8		
	Fluticasona [8]	Posible	Tipo IV	12		
Rocuronio	Ranitidina [1]	Posible	Tipo IV	1	1	1%
Vancomicina	Anfotericina B [5]	Probable	Tipo III	7	22	14%

Dobutamina [15]	Posible	Tipo IV	6
Dopamina [2]	Posible	Tipo IV	2
TOTAL			5 154 100%

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

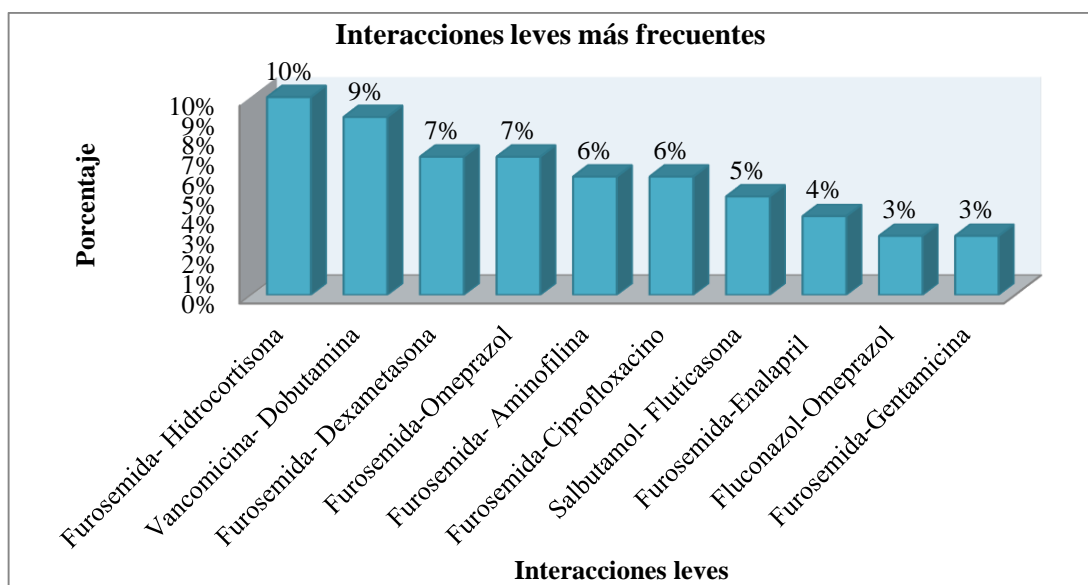


Gráfico 13-3 Principales Interacciones Leves

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En la tabla 16-3 se han reportado las interacciones leves tomando en cuenta las bases de datos empleadas I Doctus ® y Drugs ®, con un total de 154 casos. Al igual que anteriores interacciones, la probabilidad según Horn fue únicamente probable y posible, sin embargo, al referirse a interacciones en las cuales no se requiere cambio de dosis ni cambio de la farmacoterapia, el riesgo presentado fue medio o Tipo III y bajo o Tipo IV (Pinos, et.al. 2018: p.236). El uso concomitante de furosemida e hidrocortisona constituye la asociación más frecuentemente empleada en la terapia de UCIN, así se muestra en el gráfico 13-3 con una incidencia del 10%. Como se mencionó anteriormente en los mecanismos de acción este tipo de interacción resulta ser de tipo sinérgico negativo, potenciando el riesgo a desencadenar hipokalemia y por ende dando lugar a efectos cardíacos potenciales (Tejada, 2007; Martínez, et.al, 2017). La segunda interacción leve frecuentemente indicada es furosemida- dexametasona (n=11, 9%) la cual presenta un mecanismo de acción similar al anterior descrito por ser fármacos que pertenecen al mismo grupo terapéutico (Gómez, 2007: p.66). Todas las interacciones presentan mecanismos diferentes, sin embargo, estas se encuentran en tablas anteriores para un mejor

entendimiento. Finalmente, el fármaco que presentó más asociaciones con otros fármacos fue furosemida con un 47% de incidencia.

3.5. Interacciones según su grupo terapéutico

Tabla 17-3 Clasificación de las interacciones según el grupo terapéutico

Grupo terapéutico	Graves	Moderadas	Leves	n
Grupo C	15	147	80	242
Grupo J	44	120	44	208
Grupo N	50	183	8	241
Grupo H	2	59	3	64
Grupo M	6	7	1	14
Grupo R	0	48	18	66
TOTAL				835

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

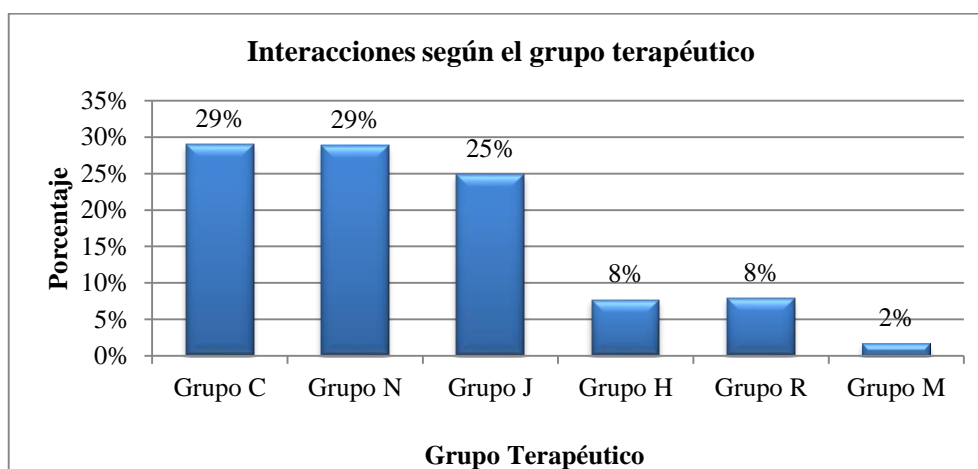


Gráfico 14-3 Clasificación de interacciones por grupo terapéutico

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

La clasificación de las asociaciones medicamentosas en base a su grupo terapéutico permite identificar qué tipo de fármacos son los desencadenantes potenciales. Los principales grupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas reportadas en UCIN, incluyen fármacos de la terapia cardíaca o del grupo C (29%), Burgoa y colaboradores (2018, p. 60) indican que, con alta frecuencia durante la práctica clínica, se emplean diuréticos, ionotrópicos y beta-

bloqueantes. Mientras que Pozo & Pozo (2013, p. 497) mencionan que la presencia de crisis convulsivas, puede dar lugar a afecciones motoras o cognitivas, razón por la cual el empleo de fármacos anticonvulsivantes permite controlar esta afección, garantizando una mejor calidad de vida para los pacientes, con una terapia controlada. En nuestro estudio el 29% de fármacos desencadenantes empleados fueron los del SNC, entre los fármacos empleados con mayor frecuencia dentro de las unidades de salud tenemos: levetiracetam, fenitoína y clonazepam, sumado a ello, fentanilo otro fármaco que actúa a nivel del SNC principalmente para el manejo del dolor y sedación constituye un fármaco de primera línea especialmente en manejo de pacientes hemodinámicamente inestables, que a diferencia de otros activos como la morfina, el riesgo de hipotensión suele ser menor (Fernández, 2014: p. 41). La incidencia del uso de fármacos antiinfecciosos es alta con un total del 25% en nuestra investigación, su empleo se debe a que los neonatos son susceptibles a enfermedades infecciosas, con una alta incidencia de casos de sepsis, ya sean por factores externos debido a procesos invasivos o inapropiada técnica en el lavado de manos del personal de salud o características propias del paciente (inmadurez de su sistema inmunológico) (Alemán, et.al, 2016: p.119). Finalmente, los fármacos del sistema respiratorio, preparados hormonales y sistema músculo-esquelético representan un 8%,7% y 2% respectivamente. Para todos los grupos terapéuticos la mayoría de los casos se encuentran formando parte de interacciones moderadas, tal y como se muestra en la Tabla 17-3.

3.6. Efectos Adversos con relación a las IEF

Tabla 18-3 Efectos Adversos y las posibles IEF asociadas según los parámetros clínicos

Evento adverso		Posibles IEF	n
Arritmias Cardiacas	-	-	0
Bradycardia	Fentanil	Fluconazol [3]; Rocuronio [1]; Midazolam [1]; Morfina-Midazolam [1]; Midazolam-Clonazepam [1]	7
Crisis Convulsiva	Ciprofloxacino	Fluconazol-Aminofilina [1]	1
Distres respiratorio (SDRA)	Fentanil	Morfina [4] ; Fluconazol [3]; Rocuronio-Vancomicina [2]	11
	Clonazepam	Fentanilo-Rocuronio [1]; Morfina-Levetiracetam [1]	
Elevación de bilirrubinas totales	Fluconazol	NPT [1]	1
Elevación de transaminasas	-	-	0
Hipertensión	Hidrocortisona	Espironolactona- Enalapril [3]	8
	Dobutamina	Levotiroxina [1]	
	Dexametasona	Desmopresina [1]	

	Linezolid	Noradrenalina-Dopamina [1]; Noradrenalina-Dobutamina [2]	
Hipotensión	Fentanilo	Furosemida [8]; Espironolactona [1]; Morfina-Midazolam [1]	12
	Fluconazol- Ciprofloxacino	Sildenafil [2]	
Hipokalemia	Hidrocortisona	Furosemida-Anfotericina-Salbutamol [8]; Hidroclorotiazida [1]; Furosemida [1]	10
Hiponatremia	Dexametasona	Desmopresina [1]	1
Hipomagnesemia	Furosemida	Omeprazol [1]	1
Hiperexcitabilidad neuronal	linezolid	NPT [1]	1
Hiperkalemia	Enalapril	Espironolactona [1]	1
Hipernatremia	Enalapril	Hidrocortisona [1]	1
Falla renal aguda (FRA)	Furosemida	Moxifloxacino [4]; Amikacina [6]; Ciprofloxacina-Amikacina [1]; Anfotericina-Vancomicina [1]	12
Prolongación del intervalo QT	-	-	0
Taquicardia	Fluconazol	Salbutamol [1]	10
	Fentanilo	Fluconazol [1]; Furosemida [4]	
	Dobutamina	Aminofilina [2]	
	Fenanilo-Rocuronio	Salbutamol-Aminofilina [2]	
Ruptura de Tendón	-	-	0
TOTAL			77

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

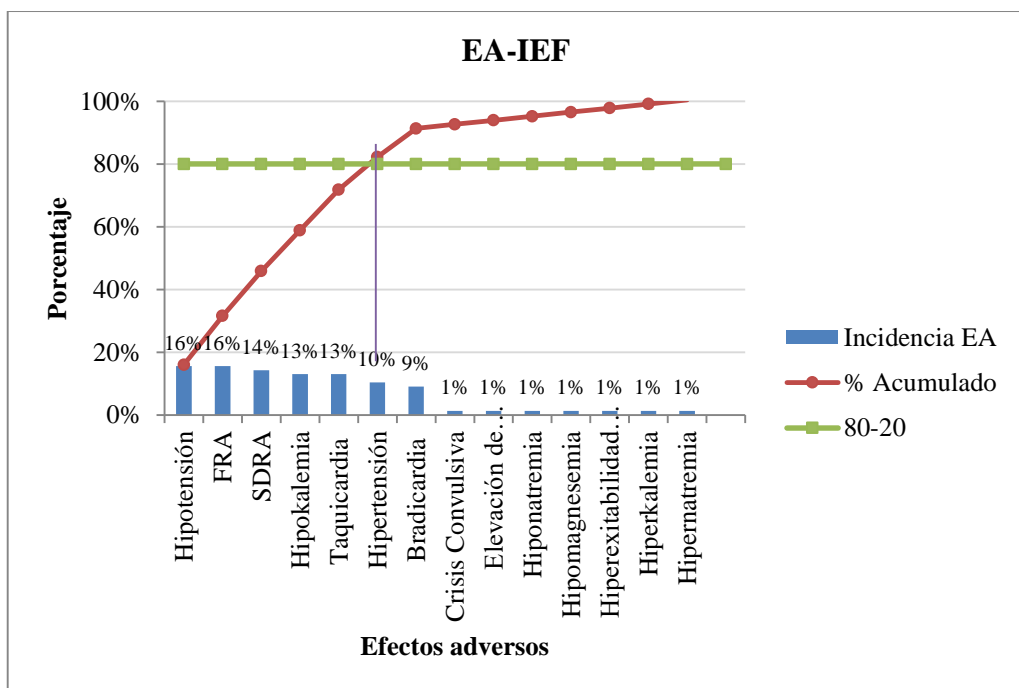


Gráfico 15-3 Efectos adversos encontrados según los parámetros clínicos

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) constituyen las respuestas no intencionadas a los fármacos que se producen tras su administración a dosis terapéuticas habituales, para nuestro estudio fue necesario evaluar los parámetros clínicos de cada paciente con la finalidad de identificar si dichos efectos se encuentran directamente relacionados con las IEF, sumado a ello y mediante el algoritmo de Horn se determinó la causalidad de la interacción (Salas, 2017: p. 34). En total se identificaron 77 efectos adversos asociados a la medicación en 27 pacientes de un total de 50, un estudio similar se llevó a cabo en Colombia en donde determinaron 123 RAM en 78 neonatos de los 284 que se encontraban en seguimiento (Salas & Díaz, 2016; p. 33). FRA e hipotensión conforman las RAM más frecuentes representadas por un 16% para ambos casos. En la FRA se encuentran implicados fármacos nefrotóxicos principalmente diuréticos (furosemida), aminoglucósidos (amikacina), antifúngicos (anfotericina B), y quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino), el uso concomitante de este tipo de fármacos puede desencadenar en esta patología, tal como se muestra en la tabla 18-3. Las asociaciones más frecuentes lo constituyen furosemida-amikacina y furosemida- moxifloxacino con 6 y 4 casos respectivamente. La interacción con mayor incidencia para hipotensión, constituye furosemida-fentanilo con un total de 8 casos y como se mencionó anteriormente ambos fármacos tienen efectos antihipertensivos que pueden potenciarse tras su administración concomitante (López, et.al; Reyna, et.al. 2019). Un 14% se encuentra representado para el distrés respiratorio en donde la interacción más frecuente es el uso de fentanil –morfina, ambos fármacos actúan sobre los receptores mu del SNC, que son los mediadores de la depresión respiratoria y analgesia principalmente, la potenciación de sus efectos puede dar lugar al SDR (Salvador & Aliaga, 2016: p. 163). Para taquicardia e hipokalemia se reportaron n=10 es decir un 13% para los dos efectos adversos, en donde su origen depende de la potenciación de las mismas y de la asociación de más de dos fármacos que puedan desencadenar dichos efectos adversos. El manejo de asociaciones hidrocortisona-enalapril e hidrocortisona- espironolactona (10%) se fundamenta en que los IECA y diuréticos ven antagonizando su efecto por la retención de sodio generada por hidrocortisona, promoviendo crisis hipertensivas francas (Fardella, 2013; Gonzáles, et.al. 2002; Arellano & García, 2006). Finalmente, la asociación de fentanilo-fluconazol da lugar a bradicardia, en nuestro estudio representó un 9%, su efecto se debe a la inhibición hepática por parte del antifúngico triazólico, sin embargo, se evidenció tras 24 horas de administración de este último fármaco (Díaz & Garcés, 2012; Herrera & Garzón, 2014).

3.7. Análisis estadístico

Tabla 19-3 Valores estadísticos para la relación entre IEF y EA

Interacción entre fármacos	EA evaluados	n	Valor p	RR	OR
Fluconazol-Fentanilo	Bradicardia	3	0,423	0,903 (0,683-1,195)	1,938 (0,376-9,974)
Fentanilo-Morfina	Distrés Respiratorio	4	0,016	3,510 (1,380-8,926)	6,857 (1,250-37,606)
Fluconazol-Fentanilo	Distrés Respiratorio	3	0,823	0,844 (0,190-3,748)	0,875 (0,269-2,850)
Hidrocortisona-Espironolactona; Hidrocortisona-Enalapril	Hipertensión	3	0,001	6,900 (2,532-18,802)	24,600 (2,131-283,994)
Fentanilo-Furosemida	Hipotensión	8	0,099	0,766 (0,546-1,073)	3,067 (0,783-12,010)
Furosemida-Anfotericina-Hidrocortisona-Salbutamol	Hipokalemia	8	0,000	3,479 (1,322-9,156)	49,333 (7,050-345,214)
Moxifloxacino-Furosemida	Falla renal aguda	4	0,002	4,500 (2,092-9,681)	18,500(1,817-188,389)
Amikacina-Furosemida	Falla renal aguda	6	0,007	3,545 (1,423-8,831)	6,600 (1,515-28,747)
Furosemida-Fentanilo	Taquicardia	4	0,670	0,783 (0,251-2,438)	0,737 (0,180-3,016)

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

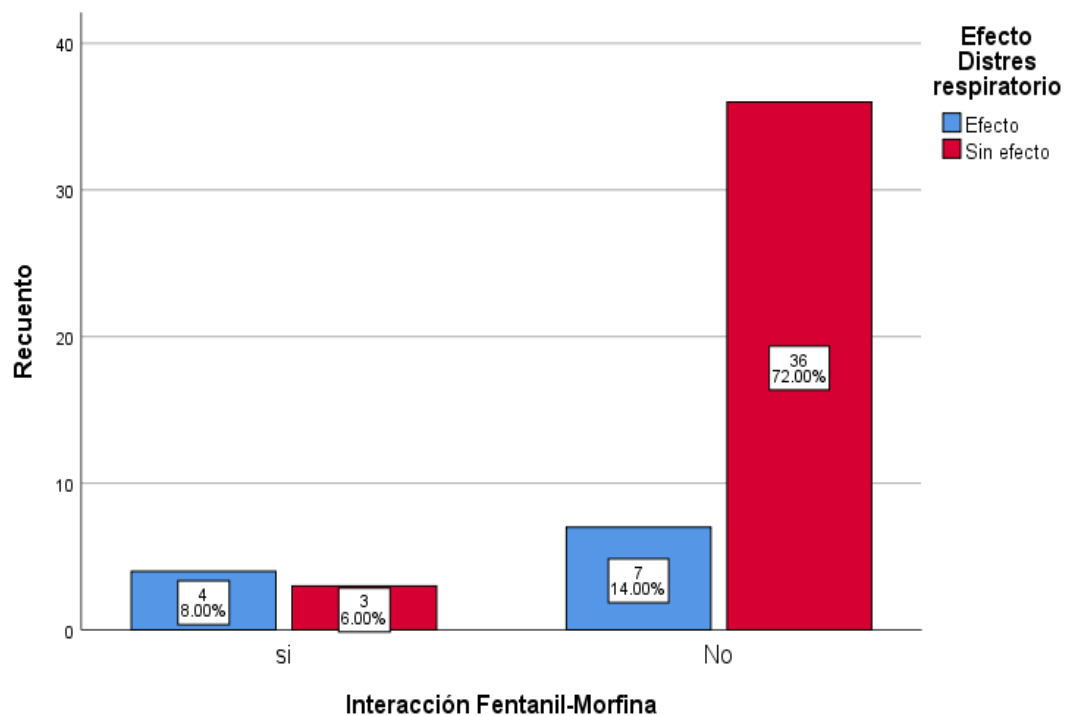


Gráfico 16-3 Relación entre interacción fentanilo-morfina y efecto distrés respiratorio

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Con un intervalo de confianza del 95%, en el gráfico 16-3 se puede identificar que la interacción entre fentanilo-morfina está directamente relacionado con el EA distrés respiratorio con un riesgo de 3,510 (RR) veces mayor en comparación con los pacientes que no recibieron ningún tipo de fármaco que pueda desencadenar el EA. En los casos en los cuales los neonatos recibieron la asociación de fármacos, pero no desencadenaron en el efecto, estos representan el 6% (n=3). Por último, existe 7% de casos en los cuales se manifestó distrés respiratorio, sin embargo, su presencia se debe a otro tipo de causa aparente.

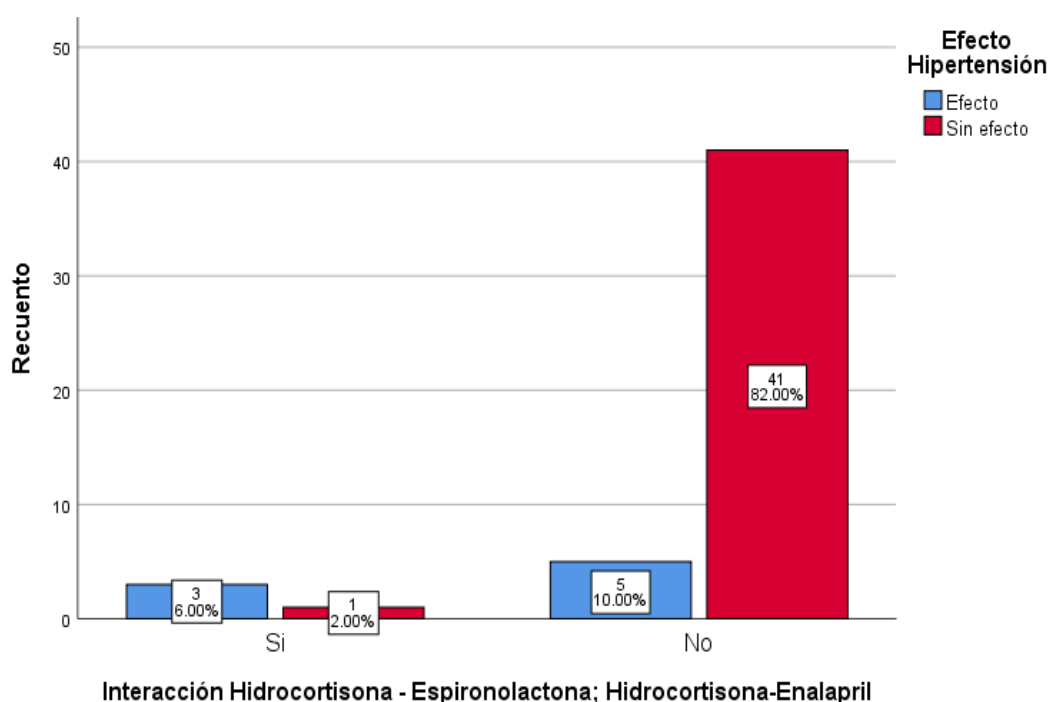


Gráfico 17-3 Relación entre interacción hidrocortisona-espironolactona; hidrocortisona-enalapril y efecto hipertensión

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

El gráfico 17-3 muestra que el 82% de neonatos que no recibieron la asociación de hidrocortisona-espironolactona; hidrocortisona-enalapril no presentaron EA. Sin embargo, del 8% a los cuales se les administró dicha asociación de fármacos, el 6% desencadenó en hipertensión. Únicamente en 1 paciente no se manifestó el efecto tras estar asociado a la misma interacción. En el caso de los neonatos que manifestaron el EA (10%; n=5), este podría estar relacionado al empleo de otros fármacos desencadenantes principalmente dobutamina, linezolid y noradrenalina.

Al ser furosemida y moxifloxacino fármacos nefrotóxicos, su uso concomitante puede desencadenar en FRA. De los 5 pacientes con esta interacción, 4 presentaron el EA, como se muestra en el gráfico 19-3. Además, en el caso de los pacientes que desencadenaron el efecto adverso, este estaría relacionado con el empleo de otros fármacos administrados simultáneamente, entre ellos amikacina, Anfotericina B, ciprofloxacino y vancomicina.

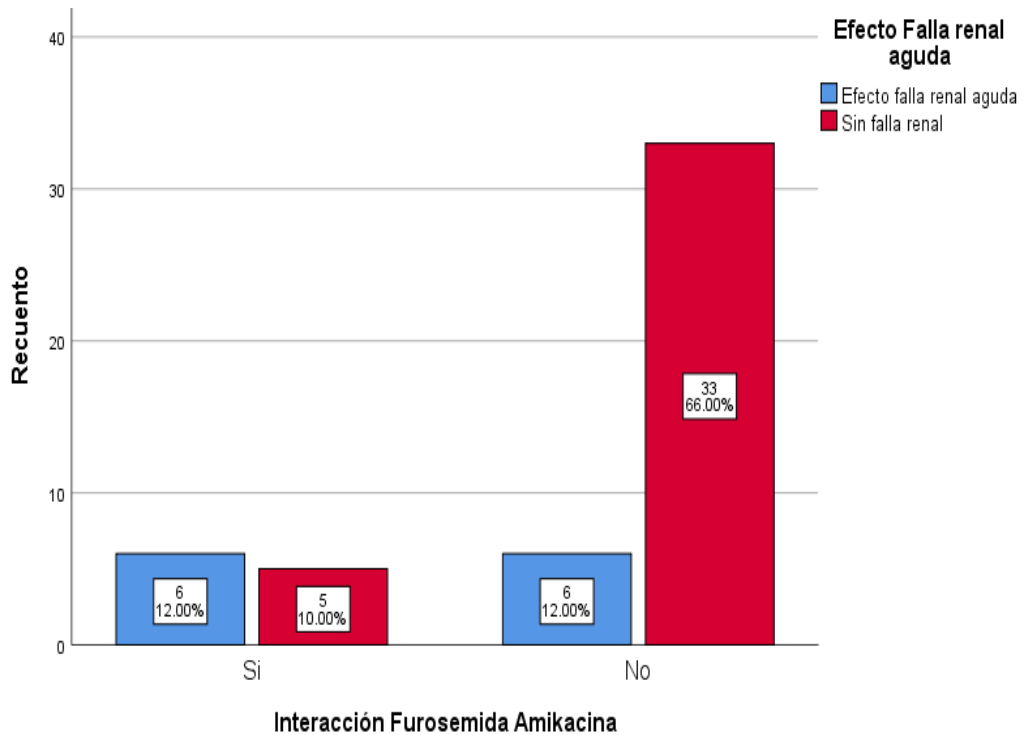


Gráfico 20-3 Relación entre furosemida-amikacina y efecto falla renal aguda

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

En el gráfico 20-3 se establece otra asociación de fármacos que también puede dar lugar a FRA con un riesgo de 3,545 veces en comparación con los pacientes que no recibieron ninguno de estos fármacos, se trata del uso concomitante de furosemida-amikacina. Del 22% de neonatos que recibieron estos fármacos el 12% manifestó el efecto adverso. Todos estos análisis estadísticos realizados, presentaron relación tomando en cuenta el test Chi cuadrado de Pearson en donde p fue menor a 0,05 en todos los casos mencionados.

Para la determinación de las posibles relaciones entre las IEF analizadas y los EA se construyó la tabla 19-3, en la cual se resumen los valores estadísticos. El OR calculado para establecer la posibilidad de que una interacción pueda desencadenar en efecto adverso fue de 49,333 para Hipokalemia y de 26,600 para Hipertensión, con un RR de 14,182 y 6,900 respectivamente,

descartando además otros factores de riesgo propios del paciente como se muestra en la Tabla 19-3. Para estos efectos adversos se evaluaron los electrolitos y parámetros cardíacos dando como resultados valores fuera del rango generalmente un día después de recibir la terapia farmacológica (Paladino, 2011; Pejovic, et.al, 2007). La asociación entre moxifloxacino-furosemida y amikacina-furosemida con 4 y 6 casos respectivamente se evaluaron para establecer la probabilidad de desencadenar en FRA, para lo cual fue necesario calcular la TFG a partir de la creatinina y la talla de los pacientes, constituyendo este el principal parámetro predictivo para este efecto. La edad del neonato es importante para establecer la TFG, siendo de 10-15 ml/min/1,73m² en RNPT y 15-20 ml/min/1,73m² en RNT en sus primeros días de vida, valores que incrementan progresivamente con la edad (Solís & Méndez, 2006: p.135). Sin embargo, en nuestro estudio para los casos mencionados, estos valores se encontraban disminuidos, por esta razón se obtuvo un valor OR de 18,500 y 6,600 respectivamente. Finalmente, la interacción entre fentanilo y morfina presentó igualmente significancia estadística para distrés respiratorio con un RR de 3,510 y un OR de 6,857, el total de casos reportados para este efecto adverso fueron 4 en los cuales se evaluó la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno requiriendo en ciertos casos el uso de ventilación mecánica. Todos estos análisis estadísticos presentaron un p <0,05 a través del test de Chi cuadrado de Pearson mediante la cual se rechaza la hipótesis nula debido a que si existe relación entre los EAs y las IEF. De igual manera el OR y RR presentan valores mayores a 4 y 1 respectivamente en base al artículo Plaza (2010, p. 455) lo cual indica que existe probabilidad de que estas asociaciones de fármacos pueden dar lugar a los EA en cuestión. Por el contrario, la interacción de fluconazol y fentanilo, relacionado con la presencia de bradicardia y distrés respiratorio; y empleo concomitante de fentanil-furosemida para hipotensión, no muestran valores significativos ni probables, con las cuales relacionar dichas variables. Cabe recalcar que para todos los casos estudiados se emplearon dosis terapéuticas habituales (datos no adjuntos) y no se registraron sobredosificaciones.

Tabla 20-3 Regresión logística binaria

Eventos adversos con significancia (OR)							
	Bradicardia	Distrés Respiratorio	Hipertensión	Hipotensión	Hipokalemia	FRA	Taquicardia
EG (semanas)	0,822	0,912	0,927	0,775	0,77	1,531	0,853
PN (g)	1,001	1,001	0,999	1,001	1,016	0,503	1,001
Sexo	0,576	0,402	1,073	0,488	0,210	0,453	0,707

Estancia en UCI	1,004	1,004	0,885	0,984	0,867	0,030	1,027
Número de medicamentos	0,644	0,598	1,123	0,578	0,145	0,539	0,684

Realizado por: Fernanda Guaygua, 2019

Con el propósito de eliminar cualquier otro factor de riesgo que dé lugar a los efectos adversos mencionados anteriormente fue necesario realizar una regresión logística binaria que se muestra en la Tabla 20-3. Para nuestro estudio se analizaron distintas variables propias de cada paciente, entre ellas la EG, peso de nacimiento, sexo, el tiempo de estancia en UCIN y el número total de fármacos, ninguno de los casos mostró asociación ya que el OR fue menor a 4, estos datos tienen concordancia con la investigación realizada por Plaza y colaboradores (2010, p 458) en donde variables similares no presentan asociación. Sin embargo, en controversia con el estudio realizado por Hernández y colaboradores (2018, p. 413) las características del paciente específicamente la edad y el número de medicamentos administrados si muestran relación con una variable a analizar. En este caso la variable evaluada fue el total de las interacciones más no el estudio de los efectos adversos, razón por la cual los datos obtenidos en nuestra investigación no presentaron relación, cabe recalcar que ambos estudios fueron realizados en pacientes adultos ingresados en UCI ya que no se encontró otros estudios similares para neonatos en los cuales se evalúen las características del paciente como factor de riesgo. A pesar de que el peso y la EG juegan un papel fundamental para la predisposición de ciertas patologías en el recién nacido, principalmente cuando se trata de RNPT debido a la inmadurez de sus órganos, se estimaba que este tipo de factores dieran cierta probabilidad de desencadenar FRA, sin embargo, el reducido número de casos para esta comorbilidad no resultó ser significativo, datos que están directamente relacionados con la investigación Martin y colaboradores (2013, p.415), en donde únicamente el 4,4% reportó falla renal y una vez realizado el análisis multivariado no muestran asociación con las variables mencionadas.

CONCLUSIONES

- Se identificaron las combinaciones más frecuentes de medicamentos empleados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, las que incluyen principalmente a los grupos terapéuticos de terapia cardíaca, sistema nervioso central, antibacterianos, hormonas de uso sistémico, sistema músculo esquelético y respiratorio, fármacos que administrados concomitantemente están relacionados directamente con la aparición de interacciones y posibles efectos adversos. Entre los que mayor incidencia presentaron se encuentran fluconazol-fentanilo (14%), furosemida-hidrocloruro (10%) y fentanilo-furosemida (4%) para interacciones graves, leves y moderadas respectivamente.
- Una vez finalizada la investigación se clasificó a las interacciones en base a tres criterios; en cuanto al mecanismo de acción las interacciones farmacodinámicas representaron el 73% del total, dentro de las cuales el 59% de reportes corresponden a sinergismo negativo; por su parte para la relevancia clínica se tomó en cuenta la gravedad y la probabilidad reportándose riesgos de Tipo II y Tipo III con 40% para ambos casos, finalmente los principales desencadenantes fueron los de terapia cardíaca y SNC con 29% para los dos casos.
- Se describieron las interacciones frecuentemente prescritas en UCIN en el HGOIA, enfocándose principalmente sobre aquellas que tienen alta relevancia clínica en donde el riesgo supere el beneficio, además para las interacciones graves y contraindicadas, entre estas últimas ceftriaxona- calcio, ciprofloxacino-hidrocloruro, moxifloxacino-hidrocloruro y dexametasona-desmopresina se establecieron recomendaciones que den lugar a una terapia segura y eficaz, sin embargo, para las moderadas y leves se sugirió únicamente monitorización del neonato y ajuste de dosis si el caso lo amerita.

RECOMENDACIONES

- Las principales interacciones sobre las que el personal de salud debe priorizar su atención son las graves ya que pueden poner en riesgo la vida del paciente, es decir que tras su administración el riesgo supera el beneficio. Existen varias asociaciones que pueden dar lugar a tendinitis, prolongación del intervalo QT, torsada de pointes, depresión respiratoria, coma y muerte, las cuales pueden ser prevenidas si el Farmacéutico se involucra y emite intervenciones oportunas en comunicación con el médico tratante.
- Existen asociaciones de fármacos que se encuentran completamente contraindicadas sobre las cuales su riesgo es extremadamente alto, para lo cual es importante que el Farmacéutico responsable del área comunique a los médicos sobre los riesgos perjudiciales que conllevan la administración concomitante de los mismos.
- En cuanto se refiere a las interacciones moderadas y leves es necesario mantener una farmacovigilancia y monitorización de los pacientes, así como también realizar un ajuste de dosis especialmente para aquellas interacciones farmacocinéticas en las cuales se pueda observar pérdida de la eficacia por inductores hepáticos (fenitoína) o toxicidad por el empleo de inhibidores hepáticos (fluconazol), no dejando de lado las interacciones farmacodinámicas que actúan por sinergismo y dan efectos terapéuticos negativos.
- Los neonatos ingresados en UCIN son pacientes polimedicados en la mayoría de los casos, razón por la cual existe una alta probabilidad de que varios de los fármacos administrados den lugar a interacciones, las cuales puedan desencadenar en efectos adversos que ponen en riesgo la integridad del paciente, siendo necesaria una valoración de su farmacoterapia, para identificar la causalidad de la interacción puede emplearse el algoritmo de Horn, el cual es bastante útil para determinar si una interacción es probada, probable o posible.
- La verificación de los fármacos prescritos por el médico lo hace el Farmacéutico, por lo tanto, antes de realizar su dispensación es importante corroborar que estos no den lugar a interacciones potenciales, no únicamente entre fármacos sino también con la NPT o la hidratación que los pacientes reciben. Por lo general se adiciona gluconato de calcio para ambos casos, siendo oportuno la comprobación de que el paciente no reciba ceftriaxona, ya que esta interacción en especial puede poner en riesgo la vida del paciente, lo mismo ocurre con las soluciones de Ringer y Hartmann que contienen Ca. En el caso que sea necesaria la administración se recomienda que se realice con un intervalo de 24h y por distinta vía, de tal manera que no den lugar precipitados.

GLOSARIO

Alcalosis metabólica: consiste en un trastorno ácido-base provocado por una pérdida de ácido o aumento de base desde el líquido extracelular, que se evidencia por la elevación de las Cp de Bicarbonato dando como resultado un $\text{pH} > 7,45$. Su presencia suele dar lugar a arritmias cardíacas y alteraciones en el SNC (Martinez, et.al, 2013; p. 337).

Acidosis metabólica: al igual que la alcalosis constituye un trastorno ácido base- que puede ser causado por una gran pérdida de bicarbonato principalmente por riñones, o un fallo para eliminar los iones H^+ , dando como resultado un $\text{pH} < 7,35$ (Hidalgo, et.al.2005; Sainz, 2006)

Broncodisplasia pulmonar: es una enfermedad pulmonar crónica, se desarrolla principalmente en RNPT que requieran de oxígeno o ventilación mecánica, lo que interrumpe el desarrollo normal pulmonar, además se manifiesta por la presencia de taquipnea y taquicardia, en neonatos a los que no se les pueda retirar la ventilación o el tratamiento con O_2 (Gasque, 2010; p. 27).

Colestasis: también denominada ictericia obstructiva la cual se debe a un bloqueo del flujo biliar normal desde el hepatocito hasta el duodeno, este tipo de ictericias generalmente son causadas por la bilirrubina directa (Valle, 2017; p. 876).

Cóclea: estructura del oído interno que gracias a sus terminaciones nerviosas transfieren las ondas de sonido al cerebro, suele ser muy sensible y puede ser afectado por el uso de sustancias ototóxicas (Quintero, 2018; p: 113).

Efecto cronotrópico: presentan efectos sobre el ritmo cardíaco. Se han observado efectos cronotrópicos positivos y negativos dado lugar por aumento y disminución de la frecuencia cardíaca respectivamente (Rodrigues & Mago, 2017: p.24).

Efecto ionotrópico: efectos que actúan sobre la contracción muscular cardíaca. De igual manera se han descrito efectos positivos y negativos dando lugar a un aumento y/o disminución de la contractibilidad cardíaca respectivamente (Rodrigues & Mago, 2017: p.24).

Endolinfa: fluido del oído interno rico en K, bajas cantidades de Na y Ca. Resulta ser la sustancia que se encuentra en la cóclea (Pereira, et.al. 2008; p: 169)

Enfermedad de la membrana hialina: actualmente conocido como Síndrome de Distrés respiratorio, es un síndrome que afecta principalmente a los RNPT. Su principal causa está basada en un déficit de surfactante que recubre los alveolos. Se manifiesta por la dificultad respiratoria siendo necesario el uso de oxigenoterapia (González & Omaña, 2006; p.160).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: enfermedad que se caracteriza por la limitación de flujo de aire en los pulmones, principalmente se ve manifestada por disnea (Martínez, et.al. 2012:p.32).

Disfunción autonómica: da lugar a un cuadro clínico en el cual se evidencia un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo provocado por lesiones en SNC, enfermedades o fármacos (Gruff, et.al. 2003: p.106).

Diuresis: consiste en la eliminación de líquido (orina) por medio del riñón, generalmente se encuentra mediado por cierto tipo de hormonas entre ellas la antidiurética, la aldosterona (Lorenzo, 2019: p. 125).

Hiperexcitabilidad neuronal: da lugar a un aumento de la capacidad de las neuronas de cambiar su potencial de acción, esta capacidad de excitación neuronal en ciertos casos está asociada a condiciones tales como la epilepsia y convulsiones y al neurotransmisor GABA (Calixto, 2012: p.431).

Hipoxia: constituye una alteración del metabolismo de oxígeno manifestada principalmente por la disminución de oxígeno en sangre (Crosara, 2015; p. 18).

Isquemia: constituye a una disminución de flujo sanguíneo rico en O₂ hacia un determinado órgano, principalmente corazón y cerebro (Morat, et.al, 2019: p. 24).

Meninges: constituyen una parte importante del SNC, a manera de 3 capas que protegen al encéfalo. Estas se denominan duramadre, aracnoides y piamadre tomado en cuenta desde el exterior al interior (Martínez, et.al, 2008: p. 47).

BIBLIOGRAFÍA

ABELLÓN, Juan & SUBIELA, José. “Compatibilidad entre fármacos por vía intravenosa”. *Revista Enfermería Docente* [en línea], 2015, (España) 103 (1), pp. 19-244. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 2386-8673. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvsites/default/files/revistas/ED-103-06.pdf>

AEP. *Furosemida+ahorrador de potasio* [en línea]. España: Pediamécum, 2015. [Consulta: 12 Septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83707>

AEMPS, *Ficha Técnica Dobutamina,* [en línea]. España: Hospira Invicta, 2012. [Consulta: 12 septiembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61952/FichaTecnica_61952.html.pdf

AEMPS, *Ficha Técnica Vancomicina,* [en línea]. España: Normon S.A, 2012. [Consulta: 14 septiembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62895/FT_62895.pdf

AEMPS, *Ficha Técnica Gentamicina,* [en línea]. España: Braun Medical, 2015. [Consulta: 15 septiembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/59658/FichaTecnica_59658.html

ÁLAMO, C., et.al “Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico”. *Revista de la Sociedad Española del dolor* [en línea], 2017, (España) 24 (4), pp.188-200. [Consulta: 14 Septiembre 2019]. ISSN 1134-8046. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v24n4/1134-8046-dolor-24-04-00188.pdf>

ALDAZ, Azucena; et al. Sapiens: Introducción a las Interacciones Farmacológicas, España, Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2013, pp. 12-575

ÁLVAREZ, A., et.al. “Actualización en el tratamiento de la meningitis neonatal bacteriana y reporte de un caso”. *Revista Med,* [en línea], 2010, (Colombia) 18 (1), pp. 100-114. [Consulta: 5 Agosto 2019]. ISSN 0121-5256. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a11.pdf>

ÁLVAREZ, M. “Estudio del polimorfismo de debrisoquina en una muestra de la población cubana”. *Revista Cubana de Farmacia* [en línea], 2005, (Cuba) 39 (1), pp. 1-6 19-244.

[Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 1561-2988 Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/far/v39n1/far05105.pdf>

ALEMÁN, B., et.al. “Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional?”. *Revista de especialidades médico-quirúrgicas* [en línea], 2016, (México) 21 (4), pp. 117-126. [Consulta: 29 Agosto 2019]. ISSN 1665-7330. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47349434002.pdf>

ANDRADE, E., et.al. “Tratamiento de las convulsiones neonatales”. *Medicina* [en línea], 2018, (Argentina) 78 (2), pp. 30-35. [Consulta: 14 Agosto 2019]. ISSN 1669-9106. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/s2/30-35-S.II-6-Andrade-Neurologi%CC%81a-D.pdf>

ANTÓN, Montserrat; & Fernández, Angustias. “*Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica* [en línea]. 3ª ed. Madrid-España: Asociación Española de Nefrología Pediátrica, 2014. [Consulta: 7 junio 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22_dano_renal_agudo.pdf

ARAUJO, D.A. “Fármaco-nutrimiento: interacción insuficientemente considerada”. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [en línea], 2014, (México) 19 (2), pp. 244-250. [Consulta: 26 mayo 2019]. ISSN 1665-7330. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/473/47331518018.pdf>

ARELLANO, J., et.al. “Evidencia del uso de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOC”. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* [en línea], 2006, (México) 19 (4), pp. 309-315. [Consulta: 29 Agosto 2019]. ISSN 0187-7585. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/iner/v19n4/v19n4a15.pdf>

BARBOZA, M., et.al. “Recién nacido con asfixia perinatal e insuficiencia renal aguda”. *Acta Neurol* [en línea], 2005, (Colombia) 21 (2), pp. 163-169. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN. 2422-4022. Disponible en: http://acnweb.org/acta/2005_21_2_163.pdf

BES, D., et.al. “Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía”. *Arch Argent Pediatr* [en línea], 2012, (Argentina) 1 (1), pp. 46-51. [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0325-0075. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n1a09.pdf>

BLAIR, P., et.al. “Síndrome de disfunción autonómica asociados con intolerancia ortostática” *Biomédica*, vol. 23, n° 1 (2003), (Colombia) pp.103 – 114.

BRANDSTRUP, K, et.al. “Estabilización y transporte interhospitalario del neonato y niño crítico”. *Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación* [en línea], 2010, (España) 66 (1), pp. 16-29. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0034-947X. Disponible en: <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2010/REP%2066-1.pdf#page=14>

BRUMÓ, et.al. “Interacciones farmacológicas: un reto profesional”. *Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2014, (España) 38 (3), pp. 151-153. [Consulta: 11 junio 2019]. ISSN 1130-6343. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v38n3/01editorial01.pdf>

BURGOA, J., et.al. “Insuficiencia cardíaca en pediatría”. *Revista Médica La Paz* [en línea], 2018, (Bolivia) 24 (1), pp. 52-62. [Consulta: 24 Agosto 2019]. ISSN 1726-958. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v24n1/v24n1_a09.pdf

CABERO, L., et.al *Sapiens. Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*, Madrid-España: Editorial Panamericana, 2007, pp. 1031-1034

CALIXTO, E. “La abstinencia al GABA: 20 años de un modelo de hiperexcitabilidad neuronal”. *Salud mental* [en línea], 2012, (México) 35 (5), pp. 427-434. [Consulta: 6 Septiembre 2019]. ISSN 0185-3325. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a10.pdf>

CALVO, D. *Formulario Nacional de medicamentos-Digoxina* [en línea]. Cuba: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, 2014. [Consulta: 12 Septiembre 2019]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ResourceId=571>

CALVO, M; & PLANAS, M. *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas*. Barcelona-España. Editorial Glosa, S.L, 2008. pp.17-29.

CAMPOS, & SÁNCHEZ. “Onfalocela y gastrosquisis. Más que una diferencia clínica”. *Acta médica grupo Ángeles* [en línea], 2004, (España) 2 (4), pp.255-257. [Consulta: 19 Agosto 2019]. ISSN 1870-7203. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2004/am044g.pdf>

CANNIZZARO, Claudia; & PALADINO, Miguel. “Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal”. *Anestesia Analgesia Reanimación* [en línea], 2011, (Argentina) 24 (2), pp. 59-74. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN. 1726-6718. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/aar/v24n2/v24n2a04.pdf>

CARIBÉ, R.A., et.al. “Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva”. *Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2013, (Brasil)

37 (5), pp. 383-387. [Consulta: 31 agosto 2019]. ISSN 2171-8695. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n5/07original05.pdf>

CARRERA, S., et.al. “Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos?”. *Perinatología y Reproducción Humana* [en línea], 2015, (México) 29 (3), pp. 106-112. [Consulta: 31 agosto 2019]. ISSN 0187-5337. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533715000357>

CARRILLO, R; et.al. “Síndrome serotoninérgico”. *Revista de la Facultad de Medicina* [en línea], 2011, (México) 54 (2), pp. 46-53. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 2448-4865. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v54n2/v54n2a7.pdf>

CASTRO, et.al. “Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en anciano”. *Revista médica Risaralda* [en línea], 2015, (Colombia) 21 (2), pp. 52-57. [Consulta: 12 agosto 2019]. ISSN 2539-5203. Disponible en: <http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/viewFile/12451/8111>

CASSALETT, G. “Falla cardíaca en pacientes pediátricos. Fisiopatología y tratamiento. Parte II”. *Revista Colombiana de Cardiología* [en línea], 2018, (Colombia) 25 (25), pp. 344-352. [Consulta: 17 julio 2019]. ISSN 0120-5633. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S012056331830069X?token=8FC0229B060D2118E5D563EF87A9A8760B15A219769B7BB578B6CD4AAC84705A41EB9F17B4B759E0FE6424C3B0C22234>

COLLADO, H., et.al. “Diagnóstico tardío de intoxicación por Fenitoína en un paciente con Síndrome de Sturge-Weber” *CIMEL Ciencia e Investigación Médicas Estudiantil Latinoamericana* [en línea], 2013, (Perú) 18 (1), pp.1-4. [Consulta: 26 Agosto 2019]. ISSN 1680-8398. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/717/71729338005.pdf>

CONSOLINI, Alicia; & RAGONE, María. *Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas- Mecanismos de acción de fármacos y metodologías de estudios experimental.* Buenos Aires-Argentina: Editorial de la Universidad de la Plata, 2017, pp. 183-203

CONTRERAS, F., et.al. “Influencia de dopamina y Metoclopramida en variables metabólicas y hemodinámicas de pacientes diabéticos tipo 2”. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* [en línea], 2010, (Venezuela) 5 (3), pp. 43-52. [Consulta: 26 Agosto 2019]. ISSN 1856-4550. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1702/170216844002.pdf>

CORDERO, I. “Interacción farmacológicas con el uso de bloqueantes neuromusculares”. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* [en línea], 2014, (Cuba) 13 (3), pp. 276-286,

[Consulta: 22 Agosto 2019]. ISSN 1726-6718. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v13n3/scar07314.pdf>

CORIA, P. “Fluconazol profiláctico en prematuros”. *Revista Chilena de Infectología* [en línea], 2007, (Chile) 24 (5), pp. 415-416. [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0716-1018. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000500015

CORONA, Y., et.al. “Anormalidades del tamaño del corazón”. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [en línea], 2016, (Cuba) 42 (4), pp. 570-578. [Consulta: 21 Agosto 2019]. ISSN 1561-3062. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n4/gin17416.pdf>

CORONELL, et.al. “Sepsis neonatal”. *Revista de enfermedades Infecciosas en pediatría* [en línea], 2009, (México) 22 (90), pp. 57-68. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 1405-0749. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>

COSTA, M. “Marcadores biológicos de infección neonatal”. *Bol Pediatr* [en línea], 2011, (España) 51 (216), pp. 114-117. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 2310-2799. Disponible en: https://www.sccalp.org/documents/0000/1734/BolPediatr2010_51_114-117.pdf

CREVOISIER, C., et.al. “Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers” *European Neurology*, vol. 49, n°1 (2003), (Estados Unidos) pp. 173-177

CROSARA, D. “Alteraciones agudas del metabolismo del oxígeno”. *Revista Mexicana de Anestesiología* [en línea], 2015, (México) 38 (1), pp. 17-19, [Consulta: 21 Agosto 2019]. ISSN 0185-1012. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151b.pdf>

DELGADO, M. “Uso de Midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica”. *Investigación en Salud* [en línea], 2007, (México) 9 (1), pp. 8-9, [Consulta: 21 Agosto 2019]. ISSN 1405-7980. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/142/14290102.pdf>

DÍAZ, V. “Eficacia de la profilaxis con fluconazol para la prevención de infecciones invasivas fúngicas en neonatos de peso extremadamente bajo”. *Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría* [en línea], 2010, (México) 23 (92), pp. 114-115, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 1405-0749. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2010/eip102e.pdf>

DÍAZ, & GARCÉS, “Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños”. *Asociación Colombiana de Infectología* [en línea], 2012, (Colombia) 16 (3), pp. 82-93, [Consulta: 15

Septiembre 2019]. ISSN 0123-9392. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939212700310>

DÍAZ, M., et.al. “Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients”. *Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2018, (España) 42 (1), pp. 10-17. [Consulta: 27 mayo 2019]. ISSN 2171-8695. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n1/2171-8695-fh-42-01-00010.pdf>

DÍAZ, S., et.al. “Colestasis: un enfoque actualizado”. *MEDISAN* [en línea], 2017, (Cuba) 21 (7), 876-900, [Consulta: 15 Septiembre 2019]. ISSN 1029-3019. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n7/san14217.pdf>

DOMÉNECH, E., et.al Sapiens. “*Protocolos de Neonatología: Cuidados del recién nacido*” [en línea]. Medellín-Colombia. Asociación Española de Pediatría, 2008. [Consulta: 2 Julio de 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/2_2.pdf

ESPINACO, Javier. “Síndrome serotoninérgico”. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* [en línea], 2017 (Cuba) 16 (23), pp. 1-5. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 1726-6718. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v16n3/scar09317.pdf>

FARDELLA, C et.al. “Hipertensión arterial mineralocorticoides”. *Revista médica Clínica las Condes* [en línea], 2013, (Cuba) 24 (5), pp.790-796, [Consulta: 15 Septiembre 2019]. ISSN 2531-0186. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013702256>

FARMACODIVULGACIÓN, “Clindamicina”. *Revista Cubana de Farmacia* [en línea], 2016, (Cuba) 50 (1), pp. 181-182, [Consulta: 1 Septiembre 2019]. ISSN 1561-2988. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v50n1/far17116.pdf>

FERNÁNDEZ, E. “Manejo del dolor pediátrico en el centro de salud”. *Pediatría Atención Primaria* [en línea], 2014, (España) 16 (23), pp. 37-43, [Consulta: 21 Agosto 2019]. ISSN 1139-7632. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v16s23/foro2.pdf>

FERNÁNDEZ, Y; et.al. “Fármacos vasoactivos: su prescripción en el recién nacido”. *Revista Información Científica* [en línea], 2016 (Cuba) 95 (6), pp. 1029-1039. [Consulta: 17 julio 2019]. ISSN 1028-9933. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/62/1532>

FERRER, C., et.al. “Factores de riesgo de la sepsis en el recién nacido. Revisión Bibliográfica”. *Multimed* [en línea], 2013 (Cuba) 17 (2), pp. 178-184. [Consulta: 7 junio 2019].

ISSN 1028-4818. Disponible en:
<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/301/408>

FLORES, J., et.al. “Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos”. *Revista ADM* [en línea], 2016 (México) 73 (5), pp. 227-234. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 1028-4818. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od165c.pdf>

FUSTIÑANA, A., et.al. “Detection and management of Anaphylaxis in children”. *Revista Chilena de Pediatría* [en línea], 2019, (Argentina) 90 (1), pp. 44-51. [Consulta: 10 Septiembre 2019]. ISSN 0370-4106. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v90n1/en_0370-4106-rcp-rchped_v90i1_839.pdf

GÁLVEZ, C. “Determinación de las interacciones farmacológicas en MEDLINE con el uso de medidas de centralidad”. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la salud* [en línea], 2016, (Cuba) 27 (2), pp. 154-167. [Consulta: 27 mayo 2019] ISSN 2307-2113. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/ics/v27n2/rci04216.pdf>

GAMARRA, A., et.al Sapiens. “Cuidado de enfermería al Neonato Crítico” [en línea]. 2ª ed. Medellín-Colombia. ACOFAEN, 2005. [Consulta: 2 Julio de 2019]. Disponible en:
<http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0023.pdf>

GARCÍA, Carmina; & CORDERO Guadalupe. “Función renal en el recién nacido”. *Medigraph Perinatología y Reproducción Humana* [en línea], 2011, (México) 25(3), pp. 161-168. [Consulta: 7 julio 2019]. ISSN 0187-5337. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2011/ip113g.pdf>

GARCÍA, T., et.al. “Ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa”. *Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2013, (España) 37 (4), pp. 337-338 [Consulta: 11 Septiembre 2019]. ISSN 2171-8695. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n4/10casoclinico02.pdf>

GARRIDO, Luis & DELGADO, María. “Trastornos del ritmo en el recién nacido”. *Acta pediátrica de México* [en línea], 2014, (México) 35(2), pp. 148-158. [Consulta: 13 junio 2019]. ISSN 0186-2391. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640346009.pdf>

GOLOMBEK, S., et.al. “Segundo Consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido” *Revista Panam Salud Publica*, [en línea], 2011, (España) 29 (4), 281-301 [Consulta: 21 Agosto 2019]. ISSN 1020-4989. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v29n4/281-302/es>

GONZÁLES, C. “Farmacología de paciente pediátrico”. *Revista médica clínica las Condes* [en línea], 2016, (Chile) 27(5), pp. 652-659. [Consulta: 13 junio 2019]. ISSN 2531-0186. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864016300918?token=D26FB3D9DF3E66654B079CB3EB72A5D6F4519EDB91014ADB819AD545A41D59B4A8C44C84968506275C182D0C32ADB7CD>

GONZÁLES, & MUNAR. “Sugammadex in the neonatal patient”. *Revista Colombiana de Anestesiología* [en línea], 2013, (Colombia) 41 (2), pp. 171-173 [Consulta: 5 Agosto 2019]. ISSN 0120-3347. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v41n2/en_v41n2a18.pdf

GONZÁLES, & OMAÑA. “Síndrome de distress respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina”. *Bol Pediatr* [en línea], 2006, (España) 46 (1), pp. 166-165, [Consulta: 5 Agosto 2019]. ISSN 0037-8429. Disponible en: https://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_160-165.pdf

GÓMEZ, M., et.al. “Clasificación de los niños recién nacidos”. *Revista Mexicana de Pediatría* [en línea], 2012, (México) 79 (1), pp. 32-39. [Consulta: 6 Septiembre 2019]. ISSN 0035-0052. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp121g.pdf>

GONZÁLEZ, V., et.al. “Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Revisión de estudios multicéntricos”, *Revista Cubana de Medicina* [en línea], 2002, (Cuba) 41 (5), pp. 274-282, [Consulta: 5 Agosto 2019]. ISSN 0034-7523. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000500007

GUTIÉRREZ, J., et.al. “Manual de Neonatología” [en línea]. 2ª ed. Guadalajara-México: Universidad de Guadalajara, 2019. [Consulta: 13 junio 2019]. Disponible en: http://www.cucs.udg.mx/sites/default/files/libros/neonatalogia_2019_con_forros.pdf

HERNÁNDEZ, F., et.al. “Polifarmacia en el anciano. Retos y soluciones”. *Revista Médica Electrónica* [en línea], 2018, (Cuba) 40 (6), pp. 2053-2070. [Consulta: 16 junio 2019]. ISSN 1684-1824. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n6/1684-1824-rme-40-06-2053.pdf>

HERNÁNDEZ, G., et.al. “Uso de esteroide en el período postnatal”. *Perinatología y Reproducción Humana* [en línea], 2009, (México) 23 (3), pp. 160-168. [Consulta: 13 julio 2019]. ISSN 0187-5337. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2009/ip093f.pdf>

HERNÁNDEZ, L., et.al. “Factores asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos del Hospital San Marcos, Ocoteoecque”. *Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud* [en línea], 2017, (Honduras) 4 (2), pp. 37-43. [Consulta: 7 junio 2019].

ISSN 2409-9559. Disponible en:
<https://www.lamjol.info/index.php/RCEUCS/article/view/7111>

HERNÁNDEZ, M., et.al. “Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá”. *Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud* [en línea], 2018, (Colombia) 38(3), pp. 407-416. [Consulta: 27 mayo 2019]. ISSN 0120-4157. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3884/4092>

HERRERA, & GARZÓN. “Intrathecal opioids and respiratory depression: Is it myth in Obstetrics”. *Colombian Journal of Anesthesiology* [en línea], 2015, (Colombia) 43 (1), pp. 101-103, [Consulta: 5 Agosto 2019]. ISSN 2256-2087. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2256208714001187?token=3C91A18DA46B785D313E858D3F16FD0AE8FD9A6B1381980FA81769330B649C44524CBE44B2E48A7BC9100E0549C566A8https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2013/v111n5a08.pdf>

HERRERA, A., et.al. “Perfil microbiológico en servicio de Neonatología”. *Medicentro Electrónica* [en línea], 2019, (Cuba) 23(2), pp. 133-135. [Consulta: 7 mayo 2019]. ISSN 1029-3043. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v23n2/1029-3043-mdc-23-02-133.pdf>

HIDALGO, I., et.al. “Acidosis metabólica: un reto para los intensivistas”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2005, (Cuba) 77 (2), pp. 1-14, [Consulta: 6 Septiembre 2019]. ISSN 1561-3119. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v77n2/ped08205.pdf>

HOPKINS, Johns; et.al. Sapiens. *Ginecología y Obstetricia*. Madrid-España: Marbán, 2005, pp. 121-122

IZQUIERDO, & SANTOLAYA. “Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención”. *Revista chilena de infectología* [en línea], 2014, (Chile) 31 (1), pp. 73-83, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0716-1018. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n1/art11.pdf>

JUÁREZ, H., et.al. “Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos”. *Acta Pediatr Mex* [en línea], 2009, (México) 30 (1), pp. 23-30. [Consulta: 13 junio 2019]. ISSN 2395-8235. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm091f.pdf>

JUÁREZ, H., et.al. “Farmacología del feto y el recién nacido”. *Gaceta Médica de México Mex* [en línea], 2015, (México) 151 (1), pp. 387-395. [Consulta: 13 junio 2019]. ISSN 0016-3813. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n3/GMM_151_2015_3_387-395.pdf

LACARRUBBA, J., et.al. “Gastrosquisis. Experiencia en los últimos 30 meses”. *Pediatría* [en línea], 2013, (Paraguay) 40 (3), pp. 217-225. [Consulta: 13 Septiembre 2019]. ISSN 1683-9803. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v40n3/v40n3a03.pdf>

LAI, M., et.al. “Infecciones del torrente sanguíneo en y proteína C reactiva normal”. *Revista chilena de infectología* [en línea], 2015, (Chile) 32 (5), pp. 597. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0716-1018. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n5/art21.pdf>

LEWIS, G., et.al. “Meningitis neonatal en un hospital general de Lima, Perú, 2008 al 2015”. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud* [en línea], 2017, (Perú) 32 (2), pp. 233-238, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 1726-4634. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v34n2/a10v34n2.pdf>

LÓPEZ, J., et.al. “Seguridad y efectividad de la sedoanalgesia con Fentanilo y propofol. Experiencia en una unidad de medicina intensiva pediátrica”. *Medicina Intensiva* [en línea], 2007, (España) 31 (8), pp. 417-422, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0210-5691. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000800001

LÓPEZ, R., et.al. “Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo”. *Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2005, (España) 29 (1), pp. 26-29. [Consulta: 29 mayo 2019]. ISSN 1130-633. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/13_6.pdf

LORENZO, V. “Utilidad de los parámetros urinarios en la enfermedad renal crónica avanzada”. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* [en línea], 2019 (España), 39 (2) pp.124 – 132. [Consulta: 9 Agosto 2019]. ISSN 1695-4033. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699518301188>

MADRIGAL, Juliana; & AMARILES, Pedro. “Incompatibilidad de medicamentos intravenosos: revisión estructurada”. *CES Medicina* [en línea], 2017, (Colombia) 31 (1), pp. 58-127. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0120-8705. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v31n1/0120-8705-cesm-31-01-00058.pdf>

MADRUGA, Mariano; & SÁNCHEZ, Francisco. “Food and drug adverse interaction:types, identification and update”. *Anales de la Relación Academia Nacional de Farmacia* [en línea], 2018, (España) 84 (2), pp. 216-225. [Consulta: 16 junio 2019]. ISSN 1697-4298. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/558c/51c2eca5f7c6648f9350b81c28d7ecf60669.pdf>

MALLAPPA, A., et.al. “Alterations in hydrocortisone pharmacokinetics in a patient with congenital adrenal hyperplasia following bariatric surgery” *Journal of the Endocrine Society* [en línea], 2017, (Estados Unidos), 1 (7) pp. 994 – 1001. [Consulta: 9 Agosto 2019]. ISSN 2472-1972. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/1/7/994/3882520>

MARTÍNEZ, C. “Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencia de la polimedición y multirresistencia”. *Rev Eso Quimioter.* [en línea], 2015 (España) 28 (6), pp. 282-288. [Consulta: 19 junio 2019]. ISSN 0214-3429. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/28/6/martinez.pdf>

MARTÍNEZ, & MUÑOZ. “Combinación Intraoperatoria de agonistas mu por vía intravenosa: Fentanil-Surfentanilo”. *Revista Mexicana de Anestesiología* [en línea], 2011, (México) 34 (1), pp.200-205. [Consulta: 3 Septiembre 2019]. ISSN 0484-7903. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111ax.pdf>

MARTÍNEZ, E., et.al. “Rabdomiólisis por hipocalcemia manifestación atípica del síndrome de Conn”. *Med Inf Méx* [en línea], 2017, (México) 33 (6), pp. 826-834, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0186-4866. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim176p.pdf>

MARTÍNEZ, F., et.al. “Revisión anatómico-clínica de las meninges y espacios intracraneos con especial referencia al hematoma subdural crónico”. *Revista Mexicana de Neurociencia* [en línea], 2014, (Uruguay) 9 (1), pp. 47-60 [Consulta: 15 Agosto 2019]. ISSN 2604-6180. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn081h.pdf>

MARTÍNEZ, F., et.al. “Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades”. *Galicia Clin* [en línea], 2012, (México) 73 (1), pp. 30-36, [Consulta: 7 Agosto 2019]. ISSN 0304-4866. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/pdf/17/310.pdf>

MÉNDEZ, L., et.al. “Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Morbimortalidad en Recién Nacidos Prematuros”. *Acta Universitaria* [en línea], 2007, (México) 17 (1), pp. 46-51, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0188-6266. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/416/41617104.pdf>

MENDOZA, A., et.al. “Morbilidad asociada a la edad gestacional en neonatos prematuros tardíos”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2012, (Cuba) 84 (4), pp. 345-356, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0034-7531. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n4/ped034212.pdf>

MEDRANO, et.al. “Tendinopatías por fluoroquinolonas”. *Anales de Medicina Interna* [en línea], 2007 (España) 24 (5), pp. 227-230. [Consulta: 19 junio 2019]. ISSN 0212-7199. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v24n5/nota1.pdf>

MENA, Patricia; et.al. Sapiens: “*Guías Nacionales de Neonatología*”, Chile, Reforma de la Salud, 2005. [Consulta: 2 de Julio de 2019]. Disponible en:

https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/10/2005_Guia-Nacional-de-neonatologia.pdf

MERCADO, V., et.al. “Ototoxicidad por medicamentos”. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* [en línea], 2007, (Chile) 67 (2), pp. 167-177, [Consulta: 7 Septiembre 2019]. ISSN 0718-4816. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v67n2/art13.pdf>

MONDACA, D., et.al. “Hidroclorotiazida y Espironolactona reduce la hipertrofia de la pared aórtica en la hipertensión arterial experimental”. *Revista chilena de cardiología* [en línea], 2011, (Chile) 30 (1), pp. 52-58. [Consulta: 26 Agosto 2019]. ISSN 0718-8560. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhcardiol/v30n1/art08.pdf>

MONTERO, Y., et.al. “Conocimiento del manejo práctico de fármacos en Enfermería. Servicio de reanimación neonatal. Hospital Ginecobstétrico Guanabaca”. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [en línea], 2017, (Cuba) 16 (5), pp. 822-831. [Consulta: 26 Agosto 2019]. ISSN 0718-8560. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v16n5/rhcm14517.pdf>

MONTOYA, C., et.al. “Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico”. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* [en línea], 2009, (México) 23(4), pp. 211-217. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0187-8433. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2009/ti094e.pdf>

MORAL, R., et.al. “Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica”. *Rev Neurol* [en línea], 2019, (España) 68 (1), pp. 23-36, [Consulta: 26 Agosto 2019]. ISSN 1576-6578. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018255>

MONTOYA, W. *Síndrome Serotoninérgico* [en línea], Costa Rica. Centro de Información de medicamentos y Farmacoterapéutica, 2015. [Consulta: 7 junio 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr153k.pdf>

MOREIRA, Adriano; & BORTOLI, Silvia. “Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil”, *Clinics Sao Paulo* [en línea], 2011, (Brasil) 66(1), pp 9-15. [Consulta: 16 junio 2019]. ISSN 1807-5932. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/clin/v66n1/v66n1a03.pdf>

MORÓN, Francisco; & LEVY, Mayra. “Farmacología General” LaHabana, Cuba. Editorial Ciencias Médicas, 2002. pp. 175-176

NAZER, J., et.al. “Prevalencia de defectos de la pared abdominal al nacer. Estudio ECLAM”. *Revista chilena de pediatría* [en línea], 2006, (Chile) 77 (5), pp. 481-486. [Consulta: 3 Agosto

2019]. ISSN 0370-4106. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000500005

NODA, Amaury; & VIDAL, Arturo. “Farmacocinética y Farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos”. *Revista Cubana de Farmacia infectología* [en línea] 2010, (Cuba) 44 (4), pp 533-546. [Consulta: 13 junio 2019]. ISSN 1561-2988. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v44n4/far12410.pdf>

OCHOA, G., et.al. “Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación”. *Revista Mexicana de Anestesiología* [en línea], 2017, (México) 40 (3), pp. 220-225. [Consulta: 18 de Septiembre 2019]. ISSN 0484-7903. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173j.pdf>

OMS, Reducir la mortalidad de los recién nacidos, [en línea]. Región de las Américas: I, Jehan, 2019. [Consulta: 12 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/newborns-reducing-mortality>

OMS, Mortalidad neonatal, factores de riesgo y causas: estudio de cohort prospectivo basado en la población en el Pakistán urbano [en línea]. Región de las Américas: I, Jehan, 2009. [Consulta: 12 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/2/08-050963-ab/es/>

ORTEGA, Moises. *Algoritmo de Reanimación Neonatal,* [en línea]. México: Paidoteka Médica, 2015. [Consulta: 15 septiembre 2019]. Disponible en: <https://paidotecamedica.wixsite.com/pediatribuap/about-us>

PALACIOS SERNA, Flor María. *Diagnóstico realizado de Junio de 2010 a Diciembre de 2010 del Sistema de Distribución de medicamentos en dosis unitaria la clínica vida.* Universidad UNAD, Colombia. 2010. pp. 46-47

PEREIRA, N., et.al. “Enfermedad de Meniere: caso clínico y revisión de la literatura”. *Rev Hosp Clin Univ Chile* [en línea], 2008, (Chile) 19 (1), pp. 166-175. [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0716-7849. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/enfermedad_meniere.pdf

PÉREZ, Elena; & MARÍN, Juan. “*Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica* [en línea]. 3ª ed. Madrid-España: Asociación Española de Nefrología Pediátrica, 2014. [Consulta: 7 junio 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_evaluacion_fr_rn.pdf

PÉREZ., et.al. “Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México”. *Revista chilena de infectología* [en línea] 2015, (México) 32 (4), pp. 387-392. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0716-1018. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n4/art03.pdf>

PÉREZ, Y., et.al. “Enfermedad de la membrana hialina en el Hospital Ginecostétrico Mariana Grajales”, *Medicentro Electrónica* [en línea], 2017, (Cuba) 21 (3), pp. 237-240. [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 1029-3043. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v21n3/mdc09317.pdf>

PEJOVIC, Bijana., et.al. “Presión arterial en recién nacidos prematuros y a término no enfermos críticos” *Nefrología pediátrica*, vol.22, n°1 (2007), (España) pp. 249-257

PINO D., et.al. “A Structured Review of Approaches for Establishing and Evaluating Clinical Relevance of Drug Interactions in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1”. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. [en línea], 2016, (Colombia) 31 (2), pp. 119-134. [Consulta: 12 junio 2019]. ISSN 0120-9957. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n2/en_v31n2a05.pdf

PINO, M., et.al. “Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionados con cambios en la absorción: revisión estructurada”. *Revista Ces Medicina* [en línea], 2018 (Colombia) 32 (3), pp. 235-249. [Consulta: 16 junio 2019]. ISSN 0120-8708. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v32n3/0120-8705-cesm-32-03-235.pdf>

PLAZA, J., et.al. “Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos”. *Revista médica de Chile* [en línea], 2010, (Chile) 138(4), pp. 452-460. [Consulta: 27 mayo 2019]. ISSN 0034-9887. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v138n4/art09.pdf>

POZO, & POZO. “Tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2013, (Cuba) 85 (4), pp. 497-516. [Consulta: 27 Agosto 2019]. ISSN 0034-7531. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n4/ped10413.pdf>

QUINTERO, J., et.al. “Ototoxicidad y factores predisponentes”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2018, (Cuba) 90 (1), pp. 111-131. [Consulta: 13 de Septiembre 2019]. ISSN 0034-7531. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped11118.pdf>

QUIRÓS, Helena; & MARTÍNEZ, José. “Drug-nutrient interactions in artificial nutritional support”. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* [en línea], 2018, (España) 84(2), pp. 226-237. [Consulta: 11 julio 2019]. ISSN 1697-4298. Disponible en: <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1892/1868>

RELLAN, S., et.al Sapiens. “*El Recién nacido prematuro*” [en línea]. 2ª ed. España-Madrid. Asociación Española de Pediatría, 2008. [2 Julio de 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf

ROBAINA, G. “Asociación entre factores perinatales y neonatales de riesgo y parálisis cerebral”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2010, (Cuba) 82 (2), pp. 237-240. [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 0034-7531. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312010000200008&script=sci_arttext&tlng=pt

RODRÍGUEZ, & ESPINOZA. “Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades”. *Acta pediátrica de México* [en línea], 2016, (México) 37 (6), pp. 349-354. [Consulta: 8 Agosto 2019]. ISSN 2395-8235. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n6/2395-8235-00349.pdf>

RODRÍGUEZ, & MAGO. “Efecto inotrópico y cronotrópico del propanol sobre aurículas extraídas de ratas con insulina-resistencia inducida por fructosa”. *Investigación Clínica* [en línea], 2017, (Venezuela) 58 (1), pp. 22-33. [Consulta: 11 Septiembre 2019]. ISSN 0535-5133. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3729/372950032003.pdf>

REYNA, E. et.al. “Furosemida en el control de la hipertensión arterial posparto en preeclámpticas severas”. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* [en línea], 2019, (Venezuela) 84 (2), pp. 112-121. [Consulta: 2 Septiembre 2019]. ISSN 0717-7526. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhog/v84n2/0717-7526-rhog-84-02-0112.pdf>

REYES, A., et.al. “Nivel de conocimiento de la enfermera sobre administración de medicamentos e interacciones medicamentosas potenciales en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo 2010”. *UCV – Scientia* [en línea], 2013, (Perú) 5 (1), pp. 80-87, [Consulta: 2 Septiembre 2019]. ISSN 0717-7526. Disponible en: <http://revistas.ucv.edu.pe/index.php/UCV-SCIENTIA/article/view/274/165>

ROMERO, G., et.al. “Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal”. *Archivos de neurociencias* [en línea], 2004, (México) 9 (3), pp. 143-150, [Consulta: 9 Agosto 2019]. ISSN 2077-172X. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-47052004000900005&script=sci_arttext

SAAVEDRA, I., et.al. “Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual”. *Revista Chilena Pediátrica* [en línea], 2008, (Chile) 79(3), pp. 249-258. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0370-4106. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v79n3/art02.pdf>

SALAS, A., et.al. “Consideraciones especiales en la administración de antibióticos parenterales”. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* [en línea], 2007, (Bolivia) 46 (1),

pp. 51-58, [Consulta: 3 Agosto 2019]. ISSN 1024-0675. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v46n1/v46n1a10.pdf>

SALAS, R., et.al. “Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales en Barranquilla, Colombia”. *Colombia Médica* [en línea], 2016, (Colombia) 47 (3), pp. 142-147. [Consulta: 15 Septiembre 2019]. ISSN 0120-8322. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/283/28348402003.pdf>

SALVADOR, E; &ALIAGA, L. “Combinación de opioides”. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [en línea], 2016, (España) 23(3), pp. 159-163. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 1134-8046. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v23n3/07_articulo_especial.pdf

SAÍNZ, B. “Alteraciones del Equilibrio Acido-base”. *Revista Cubana de Cirugía* [en línea], 2006, (Cuba) 45 (1), pp. 1-23. [Consulta: 16 Agosto 2019]. ISSN 0034-7493. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v45n1/cir11106.pdf>

SAMANO, M; & SÁNCHEZ, J. “Interacciones alimento/medicamento”. *Inf Ter Sist Nac Sauld* [en línea], 2011, (España) 35(3), pp. 3-12. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0210-9417. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf

SÁNCHEZ, Joel. “Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio”. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* [en línea], 2016, (México) 63(3), pp. 148-154. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0185-6014. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt163f.pdf>

SÁNCHEZ, L. “Asistencia respiratori neonatal, tendencia actual”. *Anales de pediatría* [en línea], 2009, (España) 70(2), pp. 107-110. [Consulta: 13 julio 2019]. ISSN 1695-4033. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403308000660>

SANTIBAÑEZ, C., et.al. “Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría”. *Revista chilena de pediatría* [en línea], 2014, (Chile) 85(5), pp. 546-553. [Consulta: 16 junio 2019]. ISSN 0370-4106. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v85n5/art04.pdf>

SOARES, María; & OLIVEIRA, César. “Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review”. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [en línea], 2016, (Brasil) 24(0), pp. 316-345. [Consulta: 14 mayo 2019]. ISSN 1518-8345. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/0104-1169-rlae-24-02800.pdf>

SOLARI, Francesca; & PAVLOV, Jovanka. “Síndrome Apneico en el recién nacido prematuro”. *Revista Médica Clínica Condes* [en línea], 2013, (Chile) 24(3), pp. 396-402. [Consulta: 14 mayo 2019]. ISSN 0716-8640. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dic/a/2013/3%20mayo/5-Dra.Solari.pdf

SOLÍS, G; & MENÉNDEZ, A. “Insuficiencia renal aguda del neonato”. *Bol Pediatr* [en línea], 2006, (España) 46 (1), pp.135-140. [Consulta: 7 junio 2019]. ISSN 0037-8429. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_135-140.pdf

SORIA, R. “Drogas en enfermedades respiratorias en neonatología”. *Revista de Enfermería Neonatal* [en línea], 2012, (España) 8 (30), pp. 21-26. [Consulta: 13 julio 2019]. ISSN 2346-0261. Disponible en: <http://fundasamin.org.ar/newsite/wp-content/uploads/2012/06/farmacolog%C3%ADa-neonatal-Administraci%C3%B3n-de-drogas-en-enfermedades-respiratorias.pdf>

STATELLO, R., et.al. “Heart rate variability in neonatal patients with seizures” *Clinical Neurophysiology* vol 129, n° 12 (2018), (Italy) pp. 25334-2540

STEADMAN, E., et.al. “Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [en línea], 2010, (Estados Unidos) 54 (4), pp. 1534-1540. [Consulta: 11 agosto 2019]. ISSN 0066-4804. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/aac/54/4/1534.full.pdf>

TAFUR, L. “El mundo oculto de las interacciones farmacológicas en anestesia”. *Revista Colombiana de Anestesiología* [en línea], 2017, (Colombia) 45 (3), pp. 216-223. [Consulta: 7 Junio 2019]. ISSN 0120-3347. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0120334717300400?token=F48CAA389875A377E1F150377FED5F1CF97521E03D9FC169402AC10F2B04FA0A31E3AEE8F88A0E4AEB3BD17ECE0B2E65>

TEJADA, F. “Alteraciones del equilibrio del potasio: Hipopotasemia”. *Revista Clínica de Medicina de Familia* [en línea], 2008, (España) 2 (3), pp. 129-133, [Consulta: 16 Agosto 2019]. ISSN 1699-695X. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1696/169614507008.pdf>

TEJERINA, H. “Asfixia neonatal”. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* [en línea], 2007, (Bolivia) 46 (2), pp. 216-223. [Consulta: 14 Julio 2019]. ISSN 1024-0675. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v46n2/v46n2a12.pdf>

TRONCOSO, L., et.al. “Convulsiones neonatales: diagnóstico y manejo”. *Revista chilena de pediatría* [en línea], 2001, (Chile) 72 (3), pp. 190-198, [Consulta: 9 Agosto 2019]. ISSN 0370-

4106. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000300002&script=sci_arttext

VAZIN, A., et.al. “Pharmacocinetic evaluation of two doses of aminophylline/theophylline administered as multiple intermittent infusions to Iranian apneic premature neonates”. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* [en línea], 2011, (Iran), 7 (3) pp. 151 – 163. [Consulta: 9 Agosto 2019]. ISSN 1735-2444. Disponible en: http://www.ijps.ir/article_2183_d07881503e9574c44668924c33b41c4a.pdf

VELÁSQUEZ, Lorenzo; et.al. Sapiens: Interacciones de los fármacos con otros fármacos, con alimentos y con pruebas de laboratorio. 18ª ed. Madrid-España: Editorial médica Panamericana, 2008 pp. 1087-1095.

VIDAURRE, J. “Convulsiones neonatales. Diagnóstico clínico y Electroencefalográfico”. *Medicina* [en línea], 2018, (Argentina) 78 (2), pp. 25-29. [Consulta: 12 Septiembre 2019]. ISSN 1669-9106. Disponible en: <https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol78-18/s2/25-29-S.II-5-Vidaurre-Neurologi%CC%81a-D.pdf>

WILLIAMS, B., et.al. “Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la presión arterial”. *Rev Esp Cardiol* [en línea], 2019, (España) 72 (2), pp. 1-78. [Consulta: 12 Septiembre 2019]. ISSN 0300-8932. Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-pdf-S0300893218306791> <https://www.revespcardiolo.org/404>

WITTING, S., et.al. “Convulsiones neonatales”. *Revista Chilena de Epilepsia* [en línea], 2008, (Argentina) 78 (2), pp. 9-1. [Consulta: 11 Septiembre 2019]. ISSN 0717-5337. Disponible en: http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/wp-content/uploads/2014/08/a_9_n1_completa.pdf#page=42

YLLESCAS, et.al. “Efectos adversos a corto plazo de Dexametasona posnatal con dosis bajas para fines de extubación”. *Perinatología y Reproducción Humana* [en línea], 2016, (México) 30 (3), pp. 138-142. [Consulta: 14 Julio 2019]. ISSN 0187-5337. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533717300031>

ZAMORA, M.P. *Enfermería Neonatal.* 2ª ed. Madrid-España, Alcalá, 2018, pp. 15-26

ZENG, L., et.al. “Safety of ceftriaxone in pediatrics: a systematic review protocol”. *BMJ Open* [en línea], 2017, (China) 7 (8), pp. 1-4. [Consulta: 24 Junio 2019]. ISSN e016273. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/8/e016273.full.pdf>

ZUBILLAGA, D. et.al. “Adecuación de las prescripciones farmacéuticas en una unidad de cuidados intensivos neonatales”. *Anales de pediatría* [en línea], 2009, (España) 71 (3), pp. 201-

208, [Consulta: 11 Junio 2019]. ISSN 1695-4033. Disponible en:
<https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S169540330900318X>

ANEXOS

Anexo A: Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas De Horn

N°	PREGUNTA	FÁRMACO PRECIPITANTE		Desc/ NA
		SI	NO	
1	¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4	¿ Existe una relación temporal consistente entre el evento producido de la interacción (comienzo/fin)	+1	-1	0
5	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto?	+1	-2	0
6	¿Reapareció la interacción cuando se volvió administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7	¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8	¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10	¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0

PUNTUACIÓN TOTAL: _____ Altamente probable: >8 Posible: 1-4
 Probable: 5-8 Dudosa: <0

GRAVEDAD	PROBABILIDAD (HORN)		
	definida	probable	posible
Grave	Rojo	Rojo	Naranja
moderada	Naranja	Naranja	Amarillo
leve	Amarillo	Amarillo	Verde

RIESGO			
TIPO I (muy alto)	TIPO II (alto)	TIPO III (medio)	TIPO IV (bajo)



ESPOCH

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

Of. No.11. EBQF-FC.2019
Riobamba, enero 09 del 2019

Doctor
Humberto Navas L.
GERENTE DEL HOSPITAL GINECO OBSTETRICO ISIDRO AYORA
Presente

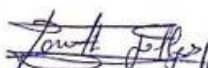
No. Ingreso: 457
Hora: 9:36
Fecha: 15-01-19
Eh.
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstétrico
"Isidro Ayora"

De mi consideración:

Reciba un atento y cordial saludo de quienes hacemos la Facultad de Ciencias, Carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, al tiempo que conociendo su alto espíritu de colaboración con los Centros de Educación Superior, le solicito muy comedidamente autorice a las señoritas Geovanna Lissette Coloma Coloma, con CI. 185027634-4 para el desarrollo de su Proyecto de Trabajo de Titulación "IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA" y de la Srta. Fernanda Carolina Guaygua Silva con CI. 180439681-8 para el desarrollo de su Proyecto de Trabajo de Titulación "EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA" con la finalidad de realizar el estudio de Farmacia Hospitalaria, autorizando a quien corresponda preste todas las facilidades necesarias para que la mencionada estudiante pueda realizar su Trabajo de Titulación requisito, para poder graduarse, el mismo que está aprobado por la Unidad de Titulación y que tendrá como Tutora a la BQF. Gisela Pilco Docente de la Carrera.

Particular que comunico para fines pertinentes.

Atentamente,


Dra. Janneth Gallegos Núñez
DIRECTORA CARRERA DE
BIOQUIMICA Y FARMACIA

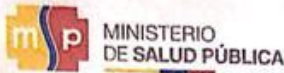


Archivo

Mónica M.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
COORDINACIÓN ZONAL 9-S-LUB
No. Ingreso: 456
Hora: 9:36
Fecha: 15-01-19
Eh.
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstétrico
"Isidro Ayora"

Anexo C: Oficio de Presentación



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Riobamba, 25 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
COORDINACIÓN GENERAL DE SALUD
No. Ingreso: 2205
Hora: 11:15
Fecha: 26-02-19
El
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstétrico
"Isidro Ayora"

Presente.-

Con un saludo fraterno me dirijo a usted y a la vez pido se me autorice realizar una investigación para que pueda realizar mi trabajo de Titulación requisito para poder graduarme. El tema de la investigación es: "Evaluación de las Interacciones Medicamentosas en el área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora".

Al finalizar el estudio, me comprometo a entregar los resultados obtenidos durante la investigación, para que los mismos sirvan a la institución.

En espera de que este pedido sea atendido favorablemente, me suscribo de usted,

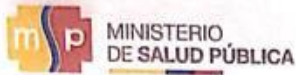
Fernanda Carolina Guaygua Silva
180439681-8
Tel: 0995102666
email: fernanda.guaygua@esPOCH.edu.ec

Adjunto:

1. Protocolo de la Investigación
2. Aval de la Investigación emitida por la Institución



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

ACTA DE CONFIDENCIALIDAD
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 25 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo Fernanda Carolina Guaygua Silva, con número de cédula de identidad 180439681-8 estudiante de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Soy consciente de la importancia de mis responsabilidades en cuanto a no poner en peligro la integridad, disponibilidad y confidencialidad de la información que maneja el “HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA”

Me comprometo a no divulgar, revelar o reproducir por ningún medio la INFORMACIÓN CONFIDENCIAL y a no utilizarla para cualquier otra finalidad distinta que no sea para la realización del proyecto de investigación cuyo tema es: “Evaluación de las Interacciones Medicamentosas en el área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora”

Atentamente

Fernanda Guaygua

C.I: 180439681-8

Estudiante



DECLARACIÓN DE ANONIMIZACIÓN DE DATOS
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 26 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo, Fernanda Carolina Guaygua Silva, en calidad de investigadora del Trabajo de Titulación a realizarse con el tema: “EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA”

Con la finalidad de mantener la confidencialidad de la información a obtener de los pacientes participantes y cumplir con el uso exclusivo de datos para la información, emito la siguiente declaración de anonimización de datos.

Por la presente DECLARO QUE:

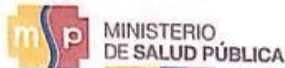
1. Para lograr la identificación y análisis de los datos, se asignará a cada paciente un número, con lo que los lectores no conocerán a los participantes.
2. Toda la información a obtener de la siguiente investigación solo podrá ser manipulada por el investigador y la institución.
3. La información a obtener será de uso único y exclusivo para ésta investigación
4. Lo que hago constar a fin de que el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora emita el informe correspondiente.

Atentamente:



Fernanda Guaygua Silva
C.I: 180439681-8
Estudiante

Anexo F: Declaración de uso exclusivo de la información para la investigación



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

DECLARACIÓN DE USO EXCLUSIVO DE DATOS PARA LA INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 25 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo, Fernanda Carolina Guaygua Silva, en calidad de investigadora del Trabajo de Titulación realizada sobre: "EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA"

Por la presente DECLARO QUE:

1. Para lograr la anonimización de los datos, se asignará a cada paciente o neonato un número, con lo que los lectores no conocerán a los participantes.
2. El proyecto antes reseñado únicamente requiere de los siguientes datos:
3. Esta información será de uso único y exclusivo para ésta investigación
4. Lo que hago constar a fin de que el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora emita el informe correspondiente.

Atentamente

Fernanda Guaygua
C.I: 180439681-8
Estudiante



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec

Anexo G: Oficio de aceptación en el HGOIA para la realización de la investigación

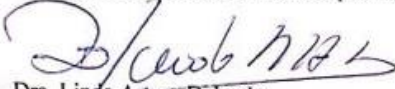
 **MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Memorando Nro. HGOIA – PACG – 1977

Quito, 11 de abril del 2019

Dr. Humberto Navas López
GERENTE HGOIA

En relación al protocolo de la investigación, "EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL AREA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES [...]", realizado por FERNANDA CAROLINA GUAYGUA SILVA, estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, se sugiere aprobar la investigación y que la autor se comprometa a presentar un ejemplar de la investigación culminada.


Dra. Linda Arturo Delgado
Delegada Asesoría Metodológica
Comité de Docencia e Investigación

Adj. Protocolo original

Intensib

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
Calle 9 - Saldaña
No. Ingreso: 4177
Hora: 13:50
Fecha: 11-04-2019
NP20
Secretaría de la Dirección
Hospital Gineco-Obstétrico
"Isidro Ayora"

Autorizado

11 ABR 2019

PERFIL DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO UCIN
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
HOSPITAL GINECO OBTETRICO ISIDRO AYORA

FECHA	PARÁMETROS VITALES			PERFIL HEPÁTICO					PERFIL RENAL			PERFIL HEMÁTICO			PERFIL INFECCIOSO			PERFIL RESPIRATORIO				ELECTROLITOS			OTROS	
	TAM	FC	FR	AST 0-35 UI	ALT 0-35 UI	BT 3.1-12.7mg/dl	BD 0.02- 0.6 mg/dl	FA 35-105 UI	UREA 13-48 mmol/L	CREA 0.5-0.9 mg/dl	TFG edad	Hb 15-19 g/dl	HT 33-42%	PLAQ	PCR	PCT	IL6 0.01-0.6 pg/ml	SO2	PO2	FiO2	Sat	Na 136-146 mmol/L	K 3.5 - 5.0 mmol/L	Ca 1.12 - 1.32 mmol/L	Cp Fármaco en sangre	
01/07/19																										
02/07/19																										
03/07/19																										
04/07/19																										
05/07/19																										
06/07/19																										
07/07/19																										
08/07/19																										
09/07/19																										
10/07/19																										
11/07/19																										
12/07/19																										
13/07/19																										
14/07/19																										
15/07/19																										
16/07/19																										
17/07/19																										
18/07/19																										
19/07/19																										
20/07/19																										
21/07/19																										
22/07/19																										
23/07/19																										
24/07/19																										
25/07/19																										
26/07/19																										
27/07/19																										
28/07/19																										
29/07/19																										
30/07/19																										
31/07/19																										

