Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Comparación de 6 programas predictores de interacciones farmacológicas basadas en las prescripciones médicas de la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica

AUTOR

Victor Eduardo LECHUGA NOA

ASESORES

Mg. Nelly Delfina MEJÍA ACOSTA

Julio Cesar CATAÑO CÁRDENAS (Coasesor)

Lima - Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Lechuga V. Comparación de 6 programas predictores de interacciones farmacológicas basadas en las prescripciones médicas de la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Victor Eduardo Lechuga Noa
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47552260
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8918-961X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Nelly Delfina Mejía Acosta
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09699148
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4417-8428
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Julio Cesar Cataño Cárdenas
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10436935
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8846-6427
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Gladys Martha Delgado Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06024624
Miembro del jurado 1	

Nombres y apellidos	Juan Manuel Parreño Tipián
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10326579
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luz Rocio Alguiar Bernaola
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09578116
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Nelly Delfina Mejía Acosta.
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09699148
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.2. Farmacodinámia, farmacocinética y uso del medicamento.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús Maria Latitud: -12.077167 Longitud: -77.039812
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2024
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **10:00 hrs. del 04 de diciembre de 2024** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por la Dra. Gladys Martha Delgado Pérez e integrado por los siguientes miembros: Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta (asesora), Dr. Juan Manuel Parreño Tipián y la Mg. Luz Rocio Alguiar Bernaola ; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"COMPARACIÓN DE 6 PROGRAMAS PREDICTORES DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS BASADAS EN LAS PRESCRIPCIONES MÉDICAS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE CARDIOPEDIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR",** presentado por el Q.F. **Victor Eduardo Lechuga Noa.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

18 (Dieciocho) Muy Bueno

Luego, La Presidenta del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F. **Victor Eduardo Lechuga Noa**, el título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.**

Siendo las 11:15 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 11:20 hrs. del 04 de diciembre de 2024.

Dra. Gladys Martha Delgado Pérez (P.P. T.P.)
Presidenta

Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta (P. Aux. T.P.)
Miembro - Asesora

Dr. Juan Manuel Parreño Tipián (P. P. T.C.)
Miembro

Mg. Luz Rocio Alguiar Bernaola (P. Aux. T.C.)
Miembro

Observaciones:

.....

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta, en mi condición de asesora acreditada con el Dictamen N°00027-FFB-UPG-2021 de la tesis, cuyo título es: **"COMPARACIÓN DE 6 PROGRAMAS PREDICTORES DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS BASADAS EN LAS PRESCRIPCIONES MÉDICAS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE CARDIOPEDIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR",** presentado por el Q.F. **Víctor Eduardo Lechuga Noa,** para optar al título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica, que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Tesis, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **4%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Firma de la asesora _____

DNI: 09699148

Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta



DEDICATORIA

A mis padres Víctor y Julia, por los valores que me han inculcado, por la oportunidad de tener una excelente educación, y sobre todo por el inmenso amor que me han dado siempre. Son siempre mi lugar seguro.

A mi hermana Angelita, por ser siempre una motivación para salir adelante, por su cariño, sus sonrisas y por todos los buenos momentos que me hace pasar.

A Luz, por ser mi compañera de vida, por contarnos nuestros sueños y alentarnos para seguir cumpliéndolos y sobre todo por enseñarme a nunca decir NO a ningún reto.

A la familia Maldonado López, por todo el apoyo que me dieron desde que decidí cumplir este sueño y más aún por la amistad que he cultivado con cada uno de ellos.

A "Bolita" y "Chimuela", porque cada vez que vuelvo a casa soy feliz cuando ellas me reciben.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora de tesis, Dra. Nelly Mejía y el Dr Carlos Espinoza, quienes, con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación me han sido de gran apoyo para esta investigación.

A mi tutor de residentado y coasesor de tesis, Dr. Julio Cataño, por los conocimientos compartidos y su orientación no solo en la parte académica si no en la vida, además por compartir su base de datos para la realización de esta tesis.

A la Dra. Yesenia Rodriguez, por confiar en mí y por su apoyo desinteresado en mis proyectos y mostrarme un poco más sobre el apasionante mundo de la investigación.

A la Dra. Ana Granda, Dra. Lili Dávila y todos mis compañeros de INCOR, por ser un gran apoyo y haber aprendido de todos un poco durante mi residentado .

A mis “erres menores”, grandes amigos, que me dieron la oportunidad de enseñarles y de aprender de ellos, gracias también por su empeño y por siempre confiar en mí.

RESUMEN 7
ABSTRACT 8
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1
1.2. Objetivo general 2
1.3. Objetivos específicos 2
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 3
2.1. Antecedentes de la investigación 3
2.1.1. Antecedentes internacionales. 3
2.1.2. Antecedentes nacionales. 5
2.2. Aspectos teóricos: 5
2.2.1. Interacciones farmacológicas: 5
2.2.2. Tipos de interacciones. 5
2.2.2.1. Interacciones farmacocinéticas. 6
2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas. 6
2.2.3. Programas predictores de Interacciones Farmacológicas 6
2.2.4. Características de los programas predictores online de interacciones farmacológicas. 7
2.2.4.1. Categorización por gravedad 7
2.2.4.2. Mecanismo de acción de la interacción 7
2.2.5. Medidas de concordancia 7
2.2.6. Índice de Kappa 8
2.2.6.1. Kappa de Cohen 8
2.2.6.2. Kappa de Fleiss 8
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 9
3.1. Tipo de Investigación 9
3 2. Consideraciones éticas 9
3.3. Diseño metodológico 10
3.4. Unidad de análisis 10
3.6. Muestra del estudio 10
3.7. Criterios de selección 10
3.7.1. Criterios de inclusión 10
3.7.2. Criterios de exclusión 10
3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos 11
Tabla 2. Gravedad de la interacción según el programa predictor de interacción. 12
3.9. Procesamiento de la información o de datos 12

CAPÍTULO IV. RESULTADOS 14
4.1. Determinación el grado de similitud. 14
4.2. Determinación de la gravedad de las interacciones farmacológicas. 16
4.3. Determinación del porcentaje de concordancia entre los programas predictores de interacciones farmacológicas. 17
4.4. Evaluación de la exhaustividad 18
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 22
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 27
6.1. Conclusiones. 27
6.2. Recomendaciones. 27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 29

Índice de tablas

Tabla 1. Características de programas predictores de interacciones farmacológicas más comunes. 6
Tabla 2. Gravedad de la interacción según el programa predictor de interacción. 12
Tabla 3. Análisis de fiabilidad Kappa de Fleiss entre programas predictores de interacciones farmacológicas. 14
Tabla 4. Análisis de fiabilidad por categorías de gravedad de programas predictores de interacciones farmacológicas en Relación con el Gold Estándar. 15
Tabla 5. Gravedad de interacciones analizadas según programas predictores de interacciones de medicamentos. 16
Tabla 6. Medicamentos no incluidos en los programas predictores. 17
Tabla 7. Porcentaje de concordancia de interacciones farmacológicas de 6 programas predictores de interacciones. 17
Tabla 8. Comparación según la exhaustividad de la información presentada entre 6 programas predictores de interacciones farmacológicas. 18
Tabla 9. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el efecto clínico detectado por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar. 19
Tabla 10. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el mecanismo de interacción detectado por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar. 19
Tabla 11. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el manejo del paciente por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar. 20
Tabla 12. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre referencias bibliográficas por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar. 21

RESUMEN

Introducción: Los farmacéuticos clínicos durante el seguimiento farmacéutico suelen utilizar programas predictores de interacciones farmacológicas; sin embargo, la diversidad de estos programas puede ocasionar diferencias en la clasificación de la gravedad de las interacciones. **Objetivo:** La presente investigación evaluó el grado de similitud entre seis programas predictores de interacciones farmacológicas a partir de una base de datos de interacciones identificadas mediante un gold estándar en las prescripciones médicas de una Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría **Métodos:** Este estudio observacional, analítico y secundario evaluó interacciones farmacológicas extraídas de una base de datos previa de interacciones en dicha unidad. La similitud entre la gravedad de las interacciones fue medida utilizando el coeficiente Kappa de Fleiss. **Resultados:** El nivel de similitud en la gravedad de las interacciones entre los programas fue leve (Kappa de Fleiss = 0.15; $p < 0.001$), indicando una diferencia estadísticamente significativa. **Conclusión:** Se concluye que al momento de evaluar la gravedad de las interacciones farmacológicas se presenta un bajo nivel de similitud entre los seis programas predictores, sugiriendo la necesidad de utilizar múltiples herramientas complementarias para una evaluación más precisa.

Palabras clave: Programas predictores de interacciones medicamentosas, Seguimiento farmacoterapeutico, UCI pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Clinical pharmacists often use drug interaction predictor programs during pharmaceutical monitoring; however, the diversity of these programs can lead to differences in the classification of interaction severity. **Objective:** This study evaluated the degree of similarity among six drug interaction prediction programs based on a database of interactions identified using a gold standard in the medical prescriptions of a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. **Methods**: This observational, analytical, and secondary study analyzed drug interactions extracted from a prior interaction database in this unit. The similarity in interaction severity was measured using Fleiss' Kappa coefficient. **Results:** The level of similarity in the severity of interactions among the programs was low (Fleiss' Kappa = 0.15; $p < 0.001$), indicating a statistically significant difference. **Conclussion:** It is concluded that when evaluating the severity of drug interactions, there is a low level of similarity between the six predictor programs, suggesting the need to use multiple complementary tools for a more precise evaluation.

Keywords: Predictive programs for drug interactions, Pharmacotherapeutic monitoring, Pediatric ICU.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas (IF) son definidas como los efectos de un fármaco que alteran los efectos del otro de manera cuantitativa o cualitativa (1). La presencia de potenciales interacciones es más frecuente en pacientes polimedicados. Este es el caso de los pacientes de la UCI cardiovascular pediátrica del INCOR, quienes están expuestos frecuentemente a múltiples tratamientos, donde se considera a la polimedicación como un factor de riesgo para la aparición de interacciones farmacológicas (2).

Es deber del farmacéutico clínico intensivista identificar, comunicar y monitorizar las interacciones farmacológicas potenciales más prevalentes en su servicio. Debido a la amplia cantidad de medicamentos y a la dificultad de recordar la gran cantidad de interacciones presentes, es aconsejable el uso de programas predictores online, los cuales ayudan con la identificación y caracterización de las interacciones potenciales en la terapia del paciente.

Existen distintos programas predictores de interacciones farmacológicas en internet que detectan y clasifican la gravedad de las interacciones y ofrecen recomendaciones para su prevención. Sin embargo, la existencia de múltiples programas predictores de interacciones farmacológicas plantea un desafío significativo en la toma de decisiones clínicas, ya que cada uno puede emplear distintas referencias y algoritmos para clasificar la gravedad de la interacción, lo que puede conducir a resultados dispares. Muchos de estos programas predictores han sido evaluados en diferentes estudios, encontrando resultados contradictorios. Por ejemplo, Drwiega et al. evaluaron la interacción entre 1520 fármacos y antiretrovirales, obteniendo que el número de interacciones varió de 211 a 283 al evaluar 6 distintas programas predictores (3). Un análisis similar es el publicado por Morte-Romea et al, donde al evaluar 6 bases de datos de interacciones mediante una calificación de su rendimiento general, esta osciló entre 4.4 y 8.8 puntos. Concluyendo que existen una importante variabilidad en el desempeño de las plataformas disponibles en la detección y evaluación de interacciones (4). Por esta razón, la variabilidad en las recomendaciones de estos programas puede influir en la elección de terapias farmacológicas y, por ende, en la calidad de la atención médica proporcionada a estos pacientes pediátricos críticos.

Adicionalmente, al encontrarse programas predictores online pagados y otros de acceso libre, se produce una limitante para los farmacéuticos clínicos del servicio de UCI cardiovascular pediátrica del INCOR debido a que se sabe que se usan por lo menos cuatro programas predictores diferentes en el servicio, y la elección del programa predictor depende de la preferencia de cada farmacéutico y la accesibilidad que tienen a dicho software. Es por eso que se debe conocer cuánto varían entre sí estos programas, para posteriormente estandarizar los procedimientos para realizar el análisis de interacciones farmacológicas en el servicio de UCI cardiovascular pediátrica.

El presente estudio, permitirá identificar posibles discrepancias entre los programas de interacciones y, por tanto, ofrecerá una visión más completa y crítica sobre su utilidad en el ámbito específico de la unidad de cuidados intensivos pediátricos cardiológicos. Este análisis contribuirá no solo a la optimización de la toma de decisiones clínicas, sino también a la mejora de la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos, especialmente en una población vulnerable, como son los pacientes pediátricos de una Unidad de Cuidados Intensiva Cardiopediátrica.

1.2. Objetivo general

- Determinar el grado de similitud entre seis programas predictores de interacciones farmacológicas, utilizando una base de datos de interacciones identificadas mediante un gold estándar en las prescripciones médicas de una Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría en un estudio previo (2).

1.3. Objetivos específicos

- Determinar la gravedad de las interacciones farmacológicas detectadas mediante seis programas predictores a partir de una base de datos de interacciones identificadas mediante un gold estándar en las prescripciones médicas de una Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría en un estudio previo (2).
- Determinar el porcentaje de concordancia entre seis programas predictores al evaluar las interacciones farmacológicas incluidas en la base de datos de interacciones identificadas mediante un gold estándar en las prescripciones médicas de una Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría en un estudio previo (2).
- Evaluar la exhaustividad del análisis al comparar seis programas predictores de interacciones farmacológicas utilizando una base de datos de interacciones

identificadas mediante un gold estándar en las prescripciones médicas de una Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría en un estudio previo (2).

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales.

Kheshti et al, en el año 2016, compararon 5 programas predictores mediante una puntuación global de precisión y exhaustividad y usaron 360 interacciones encontradas en recetas y 40 interacciones conocidas para su identificación en 5 distintos softwares de interacción droga-droga. Los investigadores emplearon el juicio clínico de un farmacéutico respaldado por referencias bibliográficas (Stockley's Drug Interactions y bases de datos como PubMed, Scopus y Google Scholar) como estándar de oro para la evaluación. Para evaluar la precisión, se identificó el número de valores verdaderos positivos (TP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN) para cada programa. Por otro lado, la exhaustividad se cuantificó mediante la presencia de distintas características (gravedad de la interacción, inicio, mecanismo, nivel de interacción, nivel de documentación, manejo, efecto y disponibilidad de referencias). Finalmente, se calculó la suma de ambos factores para obtener la puntuación total de cada programa. El estudio concluye que con 370 y 330 de 534 puntos posibles, Lexi-Interact y Micromedex, respectivamente, proporcionaron la aplicaciones más competentes, completas y fáciles de usar (5).

Morte et al, en el 2020 centraron su estudio en comparar seis programas predictores de interacciones de medicamentos antimicrobianos (IDA), seleccionando los softwares en base a la experiencia del equipo de administración de antimicrobianos. Por otro lado, las interacciones, fueron seleccionadas por dos investigadores, de una lista de IDA potenciales obtenida de un libro de texto de farmacología de referencia. Para su análisis, se diseñó una puntuación de desempeño considerando la precisión, exhaustividad y experiencia del usuario. Se usó el programa predictor de Lexicomp como el estándar para compararlo, con este propósito se desarrolló una lista de verificación otorgando una puntuación según las características que los softwares poseen, la puntuación máxima posible era de 10 puntos. Finalmente, el estudio concluye en que existe una variabilidad significativa en el desempeño de las plataformas disponibles para detectar y evaluar IDA,

la puntuación de rendimiento general osciló entre 4,4 (Medimecum) y 8,8 (Drugs.com). Teniendo a Drugs.com como la mejor plataforma en cuatro de cinco dimensiones (4).

Monteith y Glenn en el 2021, tuvieron como objetivo realizar una comparación entre 6 programas predictores de interacciones farmacológicas DDI (por sus siglas en inglés drug-drug interaction). Identificaron los 100 pares de DDI más graves en la especialidad de psiquiatría, elegidas en función de investigaciones previas sobre interacciones farmacológicas e hicieron la comparación entre 6 programas predictores de DDI. En este estudio se midió la similitud entre estos programas predictores mediante el porcentaje de coincidencia que tienen al momento de caracterizar la gravedad de la DDI, y el grado de similitud usando la prueba estadística de Kappa de Fleiss para los 100 pares de interacciones farmacológicas. Los resultados mostraron un 67% de coincidencia entre los programas y un índice de Kappa de Fleiss de 0.266, lo que sugiere una "similitud regular". Concluyeron que existe una falta de consistencia entre los programas y enfatizaron la necesidad de estandarizar los métodos de clasificación de DDI (6).

Shareef et al en el 2021, tuvieron como objetivo evaluar el alcance, la exhaustividad y la coherencia de las interacciones farmacológicas entre medicamentos psicotrópicos y medicamentos para la COVID-19 en seis bases de datos de información sobre medicamentos (ID) específicas. Los programas predictores tuvieron como comparador una lista de interacciones propuestas por 4 revisores expertos (psiquiatra, un farmacéutico clínico sénior y dos farmacéuticos de información sobre medicamentos.) y se evaluó el alcance, la consistencia y la exhaustividad de los pares identificados. Para evaluar el grado de similitud se usaron los criterios de Landis y Koch, que calcularon la concordancia de mediante el coeficiente kappa de Fleiss (k). Por otro lado, la exhaustividad se evaluó mediante el porcentaje que genera la descripción de la interacción identificada: mecanismo, gravedad, efectos clínicos, nivel de documentación, manejo del paciente. Los resultados muestran que las puntuaciones de exhaustividad fueron más altas para PEPID© y Micromedex®. Por otro lado las puntuaciones de kappa de fleiss entre los seis programas diferentes fueron pobres ($k < 0.20$, $p < 0.05$) (7).

Drwiega et al en 2022, tuvieron como objetivo comparar la calidad de la detección de interacciones entre antirretrovirales (ARV) y medicamentos concomitantes entre seis programas predictores en línea. La unidad de análisis fueron los pares de fármacos generados de la combinación entre 16 ARV seleccionados por expertos y los

medicamentos concomitantes elegidos a partir de una lista de medicamentos más usados durante el 2019. Se evaluó las características individuales de cada programa predictor, y además se evaluó si se identificó una DDI real o potencial para cada par de fármacos concomitantes con ARV, en cada una de los seis programas predictores, finalmente se comparó el número de interacciones encontradas. Los resultados revelaron que Epocrates fue el programa que identificó el mayor número de interacciones, mientras que Micromedex detectó la menor cantidad. Sin embargo, el estudio subrayó la inconsistencia en los resultados entre los distintos programas, con una tasa de identificación de interacciones que fluctuó entre el 13.9% y el 18.6%, resaltando la necesidad de optimizar estos sistemas para mejorar la seguridad del paciente (3).

2.1.2. Antecedentes nacionales.

Gonzales y García en 2021, validaron el uso del programa predictor Medscape para la detección de interacciones en pacientes hospitalizados del servicio de medicina del Hospital Regional de Loreto. Los investigadores eligieron de manera aleatoria 80 pares de interacciones de las recetas del servicio. Se usó como estándar de oro el libro "Drug interaction Facts - 2009" y se determinó la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP. El estudio determina que el software presenta una sensibilidad de 79.07%, especificidad 94.59%, un valor predictivo positivo de 94.44% y un valor predictivo negativo alto de 79.55%. Los investigadores concluyen que además de los altos niveles de precisión del software es necesario una correcta interpretación del farmacéutico durante el seguimiento farmacoterapéutico (8).

2.2. Aspectos teóricos:

2.2.1. Interacciones farmacológicas:

Son también denominadas interacciones medicamentosas, y se definen como un tipo específico de evento adverso desarrollado a partir del régimen de terapia múltiple y que puede llevar a algún problema de salud, hospitalización o inclusive la muerte (9). Estas interacciones se producen cuando el efecto de uno o más de los fármacos se ve afectado por la presencia de otro, por tanto, siempre que ocurre una interacción se puede identificar a un fármaco precipitante y un fármaco objeto, pudiendo en ciertos casos ambos fármacos fungir los dos papeles (precipitante y objeto) (10).

2.2.2. Tipos de interacciones.

Existen distintas maneras de clasificar las interacciones, sin embargo, por la manera más fácil de entender su forma de acción, se usará la clasificación según su mecanismo.

2.2.2.1. Interacciones farmacocinéticas.

Las interacciones farmacocinéticas ocurren cuando el medicamento precipitante altera la absorción, distribución, metabolismo o excreción del medicamento objeto.

2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas.

Las interacciones farmacodinámicas se producen a partir de una competencia de ambos medicamentos en receptores, usualmente ocurren entre fármacos con efectos farmacológicos similares u opuestos.

2.2.3. Programas predictores de Interacciones Farmacológicas

Se define el programa predictor de interacciones farmacológicas como un "Sistema que consolida y organiza información sobre las interacciones" diseñada para apoyar a químicos farmacéuticos, otros profesionales de salud, pacientes y familiares en la identificación y evaluación de las interacciones farmacológicas y la seguridad de los medicamentos (11).

Las programas predictores contienen basta información basada en evidencia, por lo cual los hace una herramienta importante para la prescripción y detección de Problemas relacionados a Medicamentos (PRM), esto podría advertir a los médicos y farmacéuticos clínicos sobre los riesgos potenciales de manera oportuna (12).

Actualmente existen diversos programas predictores dedicadas a la detección de las interacciones farmacológicas, algunas de ellas son de acceso libre y otras son con suscripción. Dentro de los programas predictores de interacciones más importantes tenemos los enumerados en la tabla 1:

Tabla 1. Características de programas predictores de interacciones farmacológicas más comunes.

Características	Lexicomp	Micromedex	Idoctus	Drugs.com	Medscape	Epocrates
Lenguaje	Ingles	Ingles	Español	Ingles	Ingles	Ingles
País de origen	Estados Unidos	Estados Unidos	España	Nueva Zelanda	Estados Unidos	Estados Unidos
Aplicación movil	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Página web	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Acceso libre	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Fuente	Wolters Kluwer Clinical Drug Information	Merative ®	Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos	American Society of Health System Pharmacists	Medscape Publishers' Circle®	Athenahealth ®

Fuente: Elaboración propia

2.2.4. Características de los programas predictores online de interacciones farmacológicas.

2.2.4.1. Categorización por gravedad

La medida del riesgo potencial para la salud del paciente debido a la combinación de dos o más medicamentos, basada en la probabilidad y la severidad de los efectos adversos resultantes, así como en la necesidad de intervención clínica.

2.2.4.2. Mecanismo de acción de la interacción

El mecanismo de interacción hace referencia a la forma en que interactúan los fármacos para que el efecto de ellos se vea alterado. Es importante para el equipo de salud conocer cuál es el mecanismo por el cual se puede producir una interacción y ver si esta puede ser evitable, para esto se debe elegir un programa predictor que describa los mecanismos de la interacción.

2.2.4.3. Exhaustividad de la información.

La exhaustividad o integridad de la información contenida en el programa predictor de interacciones se refiere a la medida en que la base de datos incluye y detalla de manera completa todas las interacciones farmacológicas conocidas y relevantes. Los programas de interacción de medicamentos deben incluir monografías detalladas que cubren el mecanismo de interacción, los efectos clínicos, la clasificación de gravedad, las recomendaciones de manejo y la literatura de respaldo (13).

2.2.5. Medidas de concordancia

Hace referencia a los procedimientos realizados para determinar el grado de coincidencia de dos o más observaciones durante una medición. Las técnicas utilizadas para la medición varían según la naturaleza de las variables del estudio:

Concordancia entre variables cualitativas: Se puede calcular un valor que expresa el grado en que dos o más observaciones han coincidido determinando el porcentaje de concordancia. Dicho porcentaje representa la proporción de observaciones en las cuales se reportan resultados iguales. El coeficiente Kappa de Cohen, es el indicador más usado para determinar el porcentaje de concordancia (14).

Concordancia entre variables cuantitativas: Se prefiere el uso del coeficiente de correlación intraclase, dicho coeficiente “estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles”, de esta

manera se puede usar este coeficiente para cuando se disponga más de dos observaciones por sujeto. El método más común de cálculo de este coeficiente es el ANOVA para varianzas repetidas (15).

2.2.6. Índice de Kappa

2.2.6.1. Kappa de Cohen

Es un estadístico usado para correlacionar pruebas de confiabilidad entre evaluadores o intraevaluadores. La medida del kappa de Cohen puede oscilar entre −1 y +1, donde 0 representa "la cantidad de acuerdo que se puede esperar del azar"; -1 indica total desacuerdo y 1 representa el acuerdo total entre todos los evaluadores (16).

2.2.6.2. Kappa de Fleiss

Es una medida estadística de confiabilidad adaptada de Kappa de Cohen utilizada para evaluar la similitud entre múltiples evaluadores en la clasificación de elementos en categorías, especialmente cuando hay más de dos evaluadores(17).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación

La presente investigación es un estudio observacional secundario basado en los resultados de un estudio previo realizado por Cóndor y Valdivia (2), quienes analizaron interacciones farmacológicas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular. A continuación, se resumen los métodos y procedimientos utilizados en dicho estudio:

- La población estuvo comprendida de 436 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Cardiopediatría del INCOR durante el año 2019. El tamaño de la muestra fue de 119 pacientes.
- Los autores consideraron como criterios de inclusión a pacientes hospitalizados en la UCI, con prescripción de al menos dos medicamentos, y una estancia mínima de dos días. Así mismo, dicho estudio excluyó a los pacientes que recibieron únicamente terapias no farmacológicas, aquellos con estancias hospitalarias de un día o menos, y pacientes con historias clínicas incompletas que no permitían el análisis adecuado de variables y covariables.
- Los investigadores extrajeron de las historias clínicas la información para cada paciente de la muestra, registrando los medicamentos prescritos diariamente durante su estancia.
- Los medicamentos prescritos a diario fueron introducidos en la base de datos de IBM Micromedex®-2021 para identificar y registrar las posibles interacciones farmacológicas.
- Finalmente, los autores identificaron un total de 178 interacciones farmacológicas que fueron ordenadas según su prevalencia en el servicio.

3 2. Consideraciones éticas

Para llevar a cabo este estudio, se solicitó y obtuvo el permiso correspondiente para el uso de la base de datos de interacciones farmacológicas, recopilada previamente en el estudio realizado por Cóndor y Valdivia (2) en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular en 2019. Por lo antes detallado, el presente estudio no representó riesgo alguno para la salud de las pacientes. Además, la presente investigación fue aprobada por el Comité de ética de la institución (Anexo N°3).

Por otro lado, el investigador declara no tener conflicto de intereses para la realización del estudio.

3.3. Diseño metodológico

- Transversal: Debido a que se comparó los programas predictores de interacciones en un único momento.

- No experimental: Se comparó los programas predictores de interacciones farmacológicas y esto no implica la manipulación de variables.

3.4. Unidad de análisis

La unidad de análisis son las interacciones farmacológicas potenciales detectadas por Micromedex provenientes de la base de datos generada en el estudio de Cóndor y Valdivia que se basa en las prescripciones médicas de la Unidad de Cuidados Intensivos de cardiopediatría, en el año 2019 (2).

3.5 Población de estudio

La población del estudio estuvo conformada por las interacciones farmacológicas potenciales documentadas en la base de datos del estudio de Cóndor y Valdivia, las cuales fueron identificadas por Micromedex a partir de las prescripciones médicas emitidas en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular en el año 2019 (2).

3.6. Muestra del estudio

Se utilizó las 178 interacciones farmacológicas potenciales documentadas en la base de datos del estudio de Cóndor y Valdivia, las cuales fueron identificadas por Micromedex a partir de las prescripciones médicas emitidas en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular en el año 2019 (2).

3.7. Criterios de selección

3.7.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio original fueron detallados previamente en la sección 'Tipo de Investigación'. Es importante destacar que para nuestra investigación se incluyeron todas las interacciones detectadas mediante el uso de la base de datos Micromedex.

3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

Esta investigación utilizó las interacciones farmacológicas potenciales detectadas mediante el uso de Micromedex en el estudio de Cóndor y Valdivia (2). Se decidió el uso de este programa predictor de interacciones como gold estándar ya que existe antecedentes que demuestran que Micromedex tiene un alto porcentaje de detección de interacciones (93%) y un puntaje de consistencia alto (69,9 %) en comparación con otros programas evaluados (17) .

Para la evaluación de la similitud de los programas predictores, se eligieron 6 programas, 4 de acceso libre: Drugs.com, Epocrates online, Medscape, iDoctus, y 2 con suscripción Lexicomp y Micromedex. La selección de estos programas se basó en su popularidad de uso en la institución y en diversos estudios similares realizados. A continuación, se detalla cómo se obtuvo el acceso a cada uno de los programas predictores.

1. De acceso libre:

- Drugs.com: Se accedió a la plataforma a través de su sitio web oficial (www.drugs.com), donde se utilizaron las herramientas de búsqueda de interacciones para identificar las interacciones relevantes.
- Epocrates Online: Se utilizó el software disponible en su sitio web (www.epocrates.com) mediante la suscripción gratuita a su plataforma.
- Medscape: El acceso se realizó mediante su portal web (www.medscape.com), donde se consultaron las herramientas de interacción de medicamentos.
- iDoctus: Se obtuvo a través su página web (www.idoctus.com), registrándose como usuario para acceder a la información necesaria. También tiene acceso como aplicativo móvil disponible en tiendas de aplicaciones.

2. Software de suscripción:

- Micromedex: Se accedió a este software a través de una suscripción institucional, permitiendo el uso completo de sus bases de datos de interacciones.
- Lexicomp: Se utilizó mediante una suscripción personal, obteniendo acceso a su página web y aplicativo móvil.

Se evaluaron las 178 interacciones farmacológicas durante el periodo comprendido entre 17/03/2024 y 30/03/2024 en cada uno de los programas predictores mencionados. En el

caso de Micromedex, se volvió a introducir los pares de medicamentos evaluados en el estudio base para identificar si hay alguna actualización en la evidencia científica de las interacciones identificadas en el estudio previo (2021).

Posteriormente, se registró en las fichas de recolección de datos (Anexo 1 y Anexo 2) los siguientes indicadores:

- Gravedad: Gravedad de la interacción según la calificación del programa predictor. Para este objetivo se ha estandarizado la gravedad de las 6 programas predictores, como se aprecia en la tabla 2.

Tabla 2. **Gravedad de la interacción según el programa predictor de interacción.**

Lexicomp	Micromedex	Idoctus	Drugs.com	Medscape	Epocrates
X - Evitar combinación	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
D - Considerar modificación de terapia	Mayor	Graves	Mayor	Uso seriamente alternativo	Evitar uso
C - Monitorizar terapia	Moderado	Moderadas	Moderado	Monitorizar	Monitorizar
B - Ninguna acción requerida	Menor	Leve	Menor	Menor	Precaución
A - No hay interacción	Ninguna	Ninguna	Ninguna	No encontradas	No encontradas

Fuente: **Elaboración propia**

- Mecanismo: descripción de cómo se produce la interacción
- Efectos clínicos: signos y/o síntomas y resultados del paciente derivados de la aparición de la interacción.
- Manejo del paciente. acciones necesarias sugeridas para evitar la interacción.
- Disponibilidad de referencias: Referencias de estudios que sustentan la interacción.

3.9. Procesamiento de la información o de datos

Se utilizó el programa Microsoft Office profesional plus– Excel V. 2018 para la recolección de datos. Para determinar el nivel de similitud se empleó el coeficiente kappa de Fleiss, además para interpretar los valores se realizaron según lo establecido por Landis y Koch (18), donde según el valor de kappa: < 0 es un acuerdo deficiente; 0.0 a 0.2 es un acuerdo leve; 0.21 a 0.40 es un acuerdo regular; 0.41 a 0.60 es un acuerdo moderado; 0.61 a 0.80 es acuerdo importante y 0.81–1.00 es un acuerdo casi perfecto.

Para evaluar las diferencias en la exhaustividad de la información comparando los distintos programas predictores con el gold estándar, se aplicó la prueba no paramétrica de McNemar, adecuada para análisis de datos categóricos dicotómicos en muestras relacionadas. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v25 (Statistical Package for the Social Sciences).

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Se realizó el análisis en 6 programas predictores de interacciones distintos de cada uno de los 178 pares de medicamentos con interacciones potenciales halladas en el estudio de Cóndor y Valdivia en 2019, para detectar si hubo alguna actualización con respecto a lo encontrado en el estudio previo.

4.1. Determinación el grado de similitud.

Tabla 3. Análisis de fiabilidad Kappa de Fleiss entre programas predictores de interacciones farmacológicas.

Categoría de gravedad	Kappa	Valor p	Grado de similitud
Ninguna	0.14	<0.001	Leve
Menor	0.13	<0.001	Leve
Moderado	0.11	<0.001	Leve
Mayor	0.19	<0.001	Leve
Contraindicado	0.43	<0.001	Moderado
Total general	**0.15**	**<0.001**	**Leve**

La tabla N° 3 nos muestra que el grado de similitud es leve con un valor general de 0.15 (p <0.001) utilizando kappa de fleiss. Por otro lado, se observa que para la categoría de la gravedad de Contraindicado se tiene un grado de similitud moderado (kappa de fleiss= 0.43; p <0.001). Finalmente, cabe mencionar que todas las categorías de la gravedad calculadas fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4. Análisis de fiabilidad por categorías de gravedad de programas predictores de interacciones farmacológicas en Relación con el Gold Estándar.

	Categoría de gravedad	Kappa	Valor p	Grado de similitud
Lexicomp	Ninguna	0.01	0.85	Leve
	Menor	0.04	0.63	Leve
	Moderado	0.04	0.58	Leve
	Mayor	0.03	0.65	Leve
	Contraindicado	0.6	<0.001	Moderado
Drugs.com	Ninguna	0.05	0.53	Leve
	Menor	0.05	0.54	Leve
	Moderado	0.19	0.01	Leve
	Mayor	0.11	0.13	Leve
	Contraindicado	0.66	<0.001	Importante
Epocrates	Ninguna	0.02	0.74	Leve
	Menor	0.12	0.10	Leve
	Moderado	0.18	0.02	Leve
	Mayor	0.17	0.02	Leve
	Contraindicado	0.53	0.00	Moderado
Medscape	Ninguna	0.05	0.52	Leve
	Menor	0.30	0.00	Regular
	Moderado	0.09	0.25	Leve
	Mayor	0.12	0.10	Leve
	Contraindicado	0.27	0.00	Regular
IDoctus	Ninguna	0.27	0.00	Regular
	Menor	0.06	0.39	Leve
	Moderado	0.09	0.25	Leve
	Mayor	0.18	0.02	Leve
	Contraindicado	0.02	0.82	Leve

La tabla N° 4, describe el grado de similitud de cada programa predictor, con respecto al gold estándar (Micromedex), se observa que existe baja similitud en las clasificaciones de gravedad entre las herramientas para la mayoría de las categorías (acuerdo leve). Sin

embargo, las herramientas tienden a tener una mejor similitud en la categoría de contraindicado, donde el kappa es moderado a importante, y el valor p indica una alta significancia estadística.

4.2. Determinación de la gravedad de las interacciones farmacológicas.

Tabla 5. Gravedad de interacciones analizadas según programas predictores de interacciones de medicamentos.

Categoría de gravedad	Micromedex n(%)	Lexicomp n(%)	Drugs.com n(%)	Epocrates n(%)	iDoctus n(%)	Medscape n(%)
Ninguna	2 (1.1%)	27 (15.2%)	14 (7.9%)	29 (16.3%)	73 (41%)	44 (24.7%)
Menor	7 (3.9%)	6 (3.4%)	13 (7.3%)	6 (3.4%)	11 (6.2%)	16 (9%)
Moderado	55 (30.9%)	101 (56.7%)	91 (51.1%)	80 (44.9%)	56 (31.5%)	80 (44.9%)
Mayor	108 (60.7%)	37 (20.8%)	43 (24.2%)	44 (24.7%)	18 (10.1%)	23 (12.9%)
Contraindicado	6 (3.4%)	7 (3.9%)	3 (1.7%)	5 (2.8%)	0 (0%)	1 (0.6%)
No hay un medicamento	0 (0%)	0 (0%)	14 (7.9%)	14 (7.9%)	20 (11.2%)	14 (7.9%)
Total	178 (100%)	178 (100%)	178 (100%)	178 (100%)	178 (100%)	178 (100%)

En la tabla N° 5 se muestran que los porcentajes más altos según categoría de gravedad fueron las siguientes: en la categoría de "Ninguna interacción", iDoctus registró un 41%; en la categoría "Menor", Medscape presentó un 9%; en la categoría "Moderado", Lexicomp mostró un 56.7%; en la categoría "Mayor", Micromedex reveló un 60.7%; y en la categoría "Contraindicado", Lexicomp evidenció un 3.9% de interacciones. Además, se observa que algunos programas no contienen en su base de datos la totalidad de los medicamentos que se están evaluando como iDoctus (11.2%), Drugs.com (7.9%), Medscape (7.9%) y Epocrates (7.9%).

Tabla 6. Medicamentos no incluidos en los programas predictores.

Programa predictor	Medicamentos no incluidos
IDoctus	Ranitidina, Sucralfato, Sulfato de magnesio, Vasopresina, Vecuronio
Drugs.com	Metamizol
Medscape	Metamizol
Epocrates	Metamizol

La tabla N° 6 muestra los medicamentos que no están incluidos en las bases de datos de los programas predictores. Se resalta que en 3 de los programas predictores no se incluye al metamizol.

4.3. Determinación del porcentaje de concordancia entre los programas predictores de interacciones farmacológicas.

Tabla 7. Porcentaje de concordancia de interacciones farmacológicas de 6 programas predictores de interacciones.

Porcentaje de concordancia de Interacciones Farmacológicas	Cantidad.
2 coincidencias	9 (5.1%)
3 coincidencias	78 (43.8%)
4 coincidencias	55 (30.9%)
5 coincidencias	30 (16.8%)
6 coincidencias	6 (3.4%)
Total general	**178**

La tabla N° 7 resume la cantidad máxima de coincidencias encontradas para cada par de medicamentos. Se destaca que solo en 6 pares de medicamentos (3.4%) hubo concordancia de los 6 programas predictores.

4.4. Evaluación de la exhaustividad

Tabla 8. Comparación según la exhaustividad de la información presentada entre 6 programas predictores de interacciones farmacológicas.

	Lexicomp	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates	Medscape	Idoctus
Efecto clínico	99.3 %	100 %	91.4%	99.3%	73.2 %	100%
Mecanismo	68.9%	89.2%	60.7%	24.3%	42.7%	97.7%
Manejo	100%	100 %	90.8%	41.2%	61.6%	100%
Referencias	100%	100 %	100 %	0%	0%	100%
Promedio general	91.7%	97.3%	85.7%	41.2%	44.4%	99.4%

La tabla N° 8 nos proporciona el porcentaje de información encontrada para cada programa predictor. Se observa que aquellos con menor información fueron: Medscape, con un 73.2% de información sobre el efecto clínico de la interacción; Epocrates, con un 24.3% sobre el mecanismo de acción de la interacción; Epocrates, con un 41.2% sobre las sugerencias para el manejo clínico. Tanto Epocrates como Medscape no proporcionan referencias bibliográficas para sus interacciones. Resumiendo, en un promedio general para la exhaustividad de la información presentada entre estos 6 programas predictores de interacciones se observa que Medscape tiene el porcentaje más bajo de exhaustividad de la información con un 41.2%; por otro lado, Lexicomp, Micromedex y iDoctus tienen un alto porcentaje de información con un promedio de 97.3%, 91.7% y 99.4% respectivamente.

Tabla 9. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el efecto clínico detectado por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar.

Programa predictor de interacciones farmacológicas		**Micromedex**: Efecto clínico		
		No presenta	Presenta	Valor p *
Lexicomp	No presenta	1	27	< 0.001
	Presenta	1	149	
Drugs.com	No presenta	0	29	< 0.001
	Presenta	2	147	
Medscape	No presenta	2	56	< 0.001
	Presenta	0	120	
Epocrates	No presenta	1	42	< 0.001
	Presenta	1	134	
Idoctus	No presenta	2	90	< 0.001
	Presenta	0	86	

*Prueba de McNemar

La Tabla N° 9 muestra los conteos de casos en los que cada programa coincide o difiere con Micromedex en la presentación de información sobre efecto clínico durante la detección de las interacciones. Se observa que la mayoría de los programas predictores de interacciones farmacológicas proporcionan información sobre el efecto clínico. Los valores p obtenidos (< 0.001 para todos los programas) indican que hay una diferencia estadísticamente significativa entre cada programa predictor y Micromedex en cuanto a la presencia de información sobre el efecto clínico.

Tabla 10. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el mecanismo de interacción detectado por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar.

Programa predictor de interacciones farmacológicas		**Micromedex**: Mecanismo de interacción		
		No presenta	Presenta	Valor p *
Lexicomp	No presenta	7	67	< 0.001
	Presenta	14	90	
Drugs.com	No presenta	11	68	< 0.001
	Presenta	10	89	

Medscape	No presenta	10	98	< 0.001
	Presenta	11	59	
Epocrates	No presenta	19	126	< 0.001
	Presenta	2	31	
Idoctus	No presenta	14	80	< 0.001
	Presenta	7	77	

* Prueba de McNemar

La Tabla N° 10 muestra los conteos de casos en los que cada programa coincide o difiere con Micromedex en la presentación de información sobre mecanismo de interacción durante su detección. Se observa que la mayoría de los programas predictores de interacciones farmacológicas proporcionan información sobre el mecanismo. Los valores p obtenidos (< 0.001 para todos los programas) indican que hay una diferencia estadísticamente significativa entre cada programa predictor y Micromedex en cuanto a la presencia de información sobre el mecanismo de interacción.

Tabla 11. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre el manejo del paciente por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar.

Programa predictor de interacciones farmacológicas		**Micromedex**: Manejo de paciente		
		No presenta	Presenta	Valor p *
Lexicomp	No presenta	1	26	< 0.001
	Presenta	1	150	
Drugs.com	No presenta	1	29	< 0.001
	Presenta	1	147	
Medscape	No presenta	2	75	< 0.001
	Presenta	0	101	
Epocrates	No presenta	2	120	< 0.001
	Presenta	0	56	
Idoctus	No presenta	2	90	< 0.001
	Presenta	0	86	

* Prueba de McNemar

La Tabla N° 11 muestra los conteos de casos en los que cada programa coincide o difiere con Micromedex en la presentación de información sobre manejo del paciente. Se observa que la mayoría de los programas predictores de interacciones farmacológicas proporcionan información sobre el manejo. Los valores p obtenidos (< 0.001 para todos los programas) indican que hay una diferencia estadísticamente significativa entre cada programa predictor y Micromedex en cuanto a la presencia de información sobre el manejo del paciente.

Tabla 12. Comparación de las interacciones farmacológicas potenciales según la información sobre referencias bibliográficas por Programas Predictores en Relación con el Gold Estándar.

Programa predictor de interacciones farmacológicas		**Micromedex**: Referencias bibliográficas		
		No presenta	Presenta	Valor p *
Lexicomp	No presenta	1	26	< 0.001
	Presenta	1	150	
Drugs.com	No presenta	0	15	< 0.001
	Presenta	2	161	
Medscape	No presenta	2	176	< 0.001
	Presenta	0	0	
Epocrates	No presenta	2	176	< 0.001
	Presenta	0	0	
Idoctus	No presenta	2	90	< 0.001
	Presenta	0	86	

* Prueba de McNemar

La Tabla N° 12 muestra los conteos de casos en los que cada programa coincide o difiere con Micromedex en la presentación de referencias bibliográficas en la detección de la interacción. Se observa que, en el análisis de las interacciones identificadas, Medscape y Epocrates no incluyen referencias bibliográficas. Además, los valores p obtenidos (< 0.001 para todos los programas) indican que existe una diferencia estadísticamente significativa entre cada programa predictor y Micromedex respecto a la presencia de información sobre el manejo del paciente.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El uso de programas predictores de interacciones farmacológicas es común entre los farmacéuticos clínicos en entornos hospitalarios; sin embargo, la diversidad de estos programas puede generar discrepancias en la categorización de la gravedad de las interacciones. Mediante un estudio observacional secundario, se evaluó la similitud entre 178 interacciones farmacológicas de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica utilizando seis programas predictores de interacciones.

En el presente estudio se encontró una similitud general leve de 0.15 ($p < 0.001$). Esta similitud leve sugiere que los programas predictores no coinciden en la mayoría de las evaluaciones para una misma interacción. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas, aunque cabe recalcar que dichas investigaciones no se centraron en poblaciones de UCI, todas evalúan las interacciones potenciales detectadas por los programas predictores. Por ejemplo, Shareef y colaboradores encontraron un kappa de <0.20 ($p<0.05$) utilizando el mismo número de programas predictores (7). Monteith y Glenn determinaron una similitud regular (kappa = 0.266, $p < 0.001$) para seis programas predictores (6), mientras que Günay et al describieron una similitud leve (kappa = 0.12, $p < 0.05$) para cuatro programas predictores(19). Por otro lado, nuestro estudio identificó un grado de similitud moderado para la categoría de gravedad “contraindicada” (kappa =0.43, $p <0.001$); mientras que Monteith y Glenn, reportaron un grado de similitud mayor (kappa= 0.712 <0.001) (6). De igual manera en el estudio de Memis para dos programas predictores de interacciones, se encontró un kappa de 0.64 ($p<0.001$) lo que demuestra que la categoría contraindicada tiene un grado de similitud importante (20). Estos datos sugieren que hay una mejor concordancia cuando la interacción se clasifica como "contraindicada", posiblemente debido a que, a pesar de tener diferentes algoritmos para calificar la gravedad de las interacciones, los programas predictores tienden a coincidir cuando hay evidencia concluyente sobre el uso contraindicado en la interacción de dos medicamentos. Finalmente, toda la evidencia presentada muestra el poco nivel de similitud entre los distintos programas predictores presentes en el internet, esto destaca la relevancia del trabajo del farmacéutico clínico, debido a que, depender de un solo programa predictor para revisar las interacciones farmacológicas podría llevar a intervenciones farmacéuticas incorrectas durante el seguimiento farmacoterapéutico del

tratamiento debido a que dan una información diferente de los niveles de gravedad en los 6 programas predictores.

En cuanto a la gravedad según el programa predictor, los resultados obtenidos revelaron prevalencias distintas. Micromedex identificó que el 56.7% de las interacciones fueron clasificadas como "mayores", a diferencia de Memis y colaboradores (61.63%) para la gravedad “moderada” en población pediátrica (20). Para Lexicomp la gravedad más prevalente fue “moderada” (56.7%), resultados similares a los encontrados por Memis y colaboradores, donde la prevalencia más alta fue de gravedad moderada (74.03%) para el mismo programa predictor (20), así mismo, Diri y colaboradores encontraron mayor prevalencia de interacciones moderadas con el uso de Lexicomp (85.1%) (21). Respecto a Drugs.com, Epocrates y Medscape hubo mayor prevalencia en interacciones de gravedad “Moderado” reportando un 51.1%, 44.9% y 44.9% respectivamente; similar a lo presentado por Diri y colaboradores con una prevalencia de 70.4% para interacciones moderadas con drugs.com y un 69.7 % con Medscape (21). De igual forma, Kannan y colaboradores detectaron un 60% de interacciones moderadas con Epócrates (22). Como se observa al comparar con estudios similares para la población pediátrica, la mayor cantidad de interacciones fueron catalogadas como de gravedad moderada, este patrón se repite para la mayoría de los programas predictores.

Finalmente, Idoctus es el programa predictor con más pares de medicamentos considerados como “ninguna interacción” (41%), resultados similares encontraron Portillo y colaboradores, donde Idoctus catalogó el 59% de los pares de medicamentos como ninguna interacción(23). Se observa entonces que Idoctus tienen menos sensibilidad con respecto a otros programas para detectar interacciones farmacológicas. Además, se debe tener en cuenta que Drugs.com, Epocrates y Medscape no incluyen el metamizol en sus bases de datos. Esta omisión se debe a que este fármaco no está disponible en los países desarrolladores de estos programas debido a sus graves efectos adversos, como la agranulocitosis, que se han observado en la población de ascendencia anglosajona. Por otro lado, la Ranitidina, Sucralfato, Sulfato de magnesio, Vasopresina y Vecuronio no están dentro del programa predictor de Idoctus, lo que disminuye aún más la prevalencia de interacciones detectadas por este programa. Esta ausencia representa una gran dificultad al momento de usar dicho programa predictor, debido a que en medicamentos de mayor monitorización (Vasopresina y vecuronio) se limita la capacidad

del programa para identificar y advertir sobre posibles interacciones farmacológicas que podrían afectar significativamente el tratamiento y la salud de los pacientes.

En cuanto al porcentaje de concordancia entre los programas predictores, se reporta en este estudio que el mayor porcentaje fue para aquellos que tenían coincidencia entre 3 programas (43.8%) y el menor porcentaje fue para los que coincidían en los 6 programas (3.4%); estos hallazgos son similares a lo hallado por Monteith y Glenn, donde al analizar pares de medicamentos usuales en pacientes psiquiátricos, encontraron que el mayor porcentaje de concordancia fue entre tres programas (48%), y el menor fue entre seis programas (0%) (6). Una posible razón para estos resultados es la variabilidad en los algoritmos y bases de datos utilizados por los diferentes programas predictores. Cada programa puede emplear criterios distintos para evaluar la interacción, lo que lleva a discrepancias en los resultados cuando se comparan más programas, además como se mencionó antes, la falta de medicamentos en las distintas bases de datos hace que sea aún más difícil encontrar coincidencia entre los seis programas predictores.

Para el nivel de exhaustividad de los programas predictores, el presente estudio reportó el porcentaje obtenido al evaluar la presencia o ausencia de información de cuatro indicadores (Efecto clínico, Mecanismo de acción, Manejo clínico y Referencias bibliográficas) presentes en cada interacción. Mediante este análisis se encontró que Epocrates (41.2%) y Medscape (44.4%) son los menos exhaustivos, Drugs.com (85.7%) está en un término medio y Lexicomp (91.7%), Micromedex (97.3%) y Idoctus (99.4%) tienen mayor exhaustividad. Esto fue similar para lo encontrado por Shareef, donde los programas más exhaustivos fueron Micromedex (98.6%), seguido de Lexicomp (85%), Drugs.com (71.8%) y por último Medscape (65.4%) (7). Por otro lado, Kheshti, encontró que los más exhaustivos con respecto a la información presentada fueron Lexicomp (89.5%), Micromedex (70.15%), y siendo menos exhaustivos Epócrates (50%) y Medscape (50%) (5). En el estudio de Portillo et al, se describe a Drugs.com y Lexicomp como los programas con información más completa, y ubican a los programas Epocrates y Medscape como los menos completos en los criterios relacionados con el contenido (23). Morte-Romea et al, describen a Lexicomp (10 puntos), Idoctus (6.6 puntos)y drugs.com (8.8 puntos) como los más exhaustivos, siendo el menos exhaustivos Medscape (4). De esta comparación podemos comentar que los resultados son muy similares en cada estudio, siendo los menos exhaustivos Epocrates y Medscape y los más exhaustivos Idoctus, Micromedex y Lexicomp. Sin embargo, cabe mencionar que la

exhaustividad no define la calidad de un programa predictivo de interacciones, debido a que se debe considerar además la cantidad de medicamentos presentes en el programa predictor, la sensibilidad y especificidad a la detección de interacciones farmacológicas importantes. Según nuestro estudio, estas últimas características son puntos que Idoctus no logró demostrar adecuadamente.

Por otro lado, el presente estudio realizó la prueba Mcnemar para evaluar la distribución de presencia de información en cada programa predictor, encontrando que existe una relación estadísticamente significativa entre el programa predictor usado y la presencia de información sobre efecto clínico, mecanismo de acción, manejo clínico y referencias bibliográficas ($p<0.001$), resultados similares a los encontrados por Kheshti donde las diferencias entre las puntuaciones de la exhaustividad de los programas fueron estadísticamente significativas con respecto al programa predictor utilizado ($p<0.005$) (5). Estos resultados confirman que la presencia, cantidad y calidad de información sobre la interacción farmacológica depende del programa predictor que estemos utilizando.

Finalmente, las limitaciones de este estudio radican en que utiliza una base de datos de interacciones farmacológicas previamente identificadas por un gold estándar (Micromedex), lo cual limita la capacidad de identificar interacciones adicionales que podrían no haber sido detectadas en el estudio original. Sin embargo, la elección de Micromedex como estándar se respalda en estudios como el de Patel y Beckett, quienes destacan su alta confiabilidad y capacidad de detección en comparación con otros programas predictores. A diferencia de otros estudios de evaluación de programas predictores, Patel y Beckett evalúan los programas predictores en una población de interacciones clínicamente relevantes basados en artículos de revisión, y valoran aspectos clave como el porcentaje de detección, exhaustividad, consistencia de las interacciones y facilidad de uso. Esta evidencia fortalece la selección de Micromedex como el programa de referencia en este estudio (18).

Por otro lado, otra limitación radica en que se incluyeron programas de acceso libre y de suscripción, nuestra selección de programas predictores no representa la totalidad de las herramientas disponibles en el mercado. Esto puede afectar la aplicabilidad de los resultados a otras plataformas de predicción de interacciones no evaluadas en este estudio.

Otra limitante es que la información científica cambia a un ritmo vertiginoso, y los programas predictores de interacciones se actualizan a partir de ello, por tanto, si bien la conclusión sobre el bajo nivel de similitud no cambiará durante los años, los datos

recogidos podrían modificarse a medida que se publique más evidencia sobre el comportamiento en el ámbito clínico de los resultados encontrados en este estudio.

Por último, es importante realizar más estudios sobre concordancia de programas predictores en otras poblaciones, estudios de precisión diagnóstica de los programas predictores y estudios prospectivos sobre la relevancia clínica de estas interacciones potenciales.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones.

- El grado de similitud entre la gravedad de la interacción según seis programas predictores de interacciones farmacológicas fue leve (Kappa de fleis = 0.15; $p < 0.001$); y esta diferencia fue estadísticamente significativa.
- Se determinó la gravedad según cada programa predictor, se observó que Micromedex presentó el mayor porcentaje de interacciones clasificadas como de gravedad alta (60.7%). En contraste, Idoctus clasificó el 41% de las interacciones en la categoría de 'ninguna interacción'. Para los programas Lexicomp, Drugs.com, Epocrates y Medscape, la mayoría de las interacciones fueron catalogadas como de gravedad moderada, con porcentajes de 56.7%, 51.1%, 44.9% y 44.9%, respectivamente.
- Se observó que el porcentaje de concordancia entre los programas predictores es limitado, alcanzando solo un 3,4% de porcentaje de concordancia entre los seis programas.
- En cuanto a la exhaustividad, Idoctus destacó con un 99.4%, seguido de Micromedex y Lexicomp con un 97.3% y 91.7%, respectivamente. Drugs.com alcanzó un 85.7%, mientras que Medscape y Epocrates presentaron los valores más bajos, con un 44.4% y 41.2%, respectivamente.

6.2. Recomendaciones.

- Considerar para su uso institucional la selección de programas predictores que ofrezcan alta exhaustividad y precisión en la clasificación de la gravedad de interacciones. En ese sentido, se sugiere priorizar el uso de Micromedex o Lexicomp ya que ambos mostraron niveles elevados de exhaustividad (97.3% y 91.7%, respectivamente) y una mayor capacidad para detectar interacciones de gravedad alta. En el caso de programas de acceso gratuito, puede considerarse Idoctus y Drugs.com, los cuales también presentan alta exhaustividad, aunque con limitaciones en el número de interacciones detectables.

- Determinar la precisión de programas predictores mediante su detección en interacciones reales y a partir de estos datos poder definir el uso institucional de 2 programas predictores.
- Considerar que, debido a su baja exhaustividad (44.4% en Medscape y 41.2% en Epocrates), estos programas podrían ser menos eficaces para detectar interacciones críticas en la unidad de cuidados intensivos cardiovascular pediátrico.
- Realizar el seguimiento farmacoterapéutico con un análisis detallado y una revisión continua de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas en los programas predictores.
- Realizar investigaciones sobre la similitud de programas predictores en otras poblaciones. Además, fomentar la investigación continua para mejorar la concordancia entre los programas predictores de interacciones farmacológicas, buscando desarrollar algoritmos más consistentes entre diferentes plataformas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. febrero de 2015;71(2):131-42. doi: 10.1007/s00228-014-1786-7

2. Condor Orneta E, Valdivia Cojal N. Interacciones medicamentosas potenciales y sus factores asociados en las prescripciones médicas de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiopediatría del Instituto Nacional Cardiovascular – enero a diciembre 2019. Repos Inst-Wien [Internet]. 30 de octubre de 2021 [citado 7 de marzo de 2023]; Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/5358

3. Drwiega EN, Badowski ME, Michienzi S. Antiretroviral drug-drug interactions: A comparison of online drug interaction databases. J Clin Pharm Ther. octubre de 2022;47(10):1720-4. DOI: 10.1111/jcpt.13750

4. Morte-Romea E, Luque-Gómez P, Arenere-Mendoza M, Sierra-Monzón JL, Camón Pueyo A, Pellejero Sagastizabal G, et al. Performance Assessment of Software to Detect and Assist Prescribers with Antimicrobial Drug Interactions: Are all of them Created Equal? Antibiot Basel Switz. 4 de enero de 2020;9(1):19. DOI: 10.3390/antibiotics9010019

5. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. J Res Pharm Pract. 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461

6. Monteith S, Glenn T. Comparison of potential psychiatric drug interactions in six drug interaction database programs: A replication study after 2 years of updates. Hum Psychopharmacol. noviembre de 2021;36(6):e2802. DOI: 10.1002/hup.2802

7. Shareef J, Belagodu Sridhar S, Thomas S, Shariff A, Chalasani S. Potential Psychotropic and COVID-19 Drug Interactions: A Comparison of Integrated Evidence From Six Database Programs. Cureus. 13(12):e20319. DOI: 10.7759/cureus.20319

8. González Salas VM, Garcia Vargas HC. Validación de la aplicación del software de Medscape para identificar interacciones medicamentosas en pacientes del servicio de medicina del Hospital Regional de Loreto, 2019. 2021 [citado 9 de abril de 2023]; Disponible en: https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/7411

9. Hasnain H, Ali H, Zafar F, Sial A, Hameed K, Shareef H, et al. Drug-drug interaction; facts and comparisons with national and international bentch marks. A threat more than a challenge for patient safety in clinical and economic scenario. Prof med j. 1 de marzo de 2017;24:357-65. DOI: 10.17957/TPMJ/17.3670

10. Girona Brumós L. Introducción a las Interacciones Farmacológicas [Internet]. Libros Digitales - Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2013 [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/5135

11. UW Pharmacy's Drug Interaction Database, built to promote medication safety, wins national innovation award [Internet]. UW News. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.washington.edu/news/2022/01/13/uw-pharmacys-drug-interaction-database-built-to-promote-medication-safety-wins-national-innovation-award/

12. Xiong G, Yang Z, Yi J, Wang N, Wang L, Zhu H, et al. DDInter: an online drug–drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety. Nucleic Acids Res. 11 de octubre de 2021;50(D1):D1200-7. DOI: 10.1093/nar/gkab880

13. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health Syst Pharm. 15 de febrero de 2004;61(4):380-5. doi: 10.1093/ajhp/61.4.380.

14. Cerda L J, Villarroel Del P L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatría [Internet]. febrero de 2008 [citado 5 de enero de 2024];79(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en

15. S Pita, Pertega S. El análisis de concordancia para variables numéricas. Fisterra; 2019 [citado el 29 de marzo de 2024] Disponible en: https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/la-fiabilidad-mediciones-clinicas-analisis-concordancia-para-variables-numericas/

16. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Medica. 15 de octubre de 2012;22(3):276-82. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3900052/

17. Monteith S, Glenn T. A comparison of potential psychiatric drug interactions from six drug interaction database programs. Psychiatry Res. 1 de mayo de 2019;275:366-72. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.041

18. Patel RI, Beckett RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. J Med Libr Assoc JMLA. octubre de 2016;104(4):290.

19. Günay A, Demirpolat E, Ünal A, Aycan MB. A comparison of four drug-drug interaction databases for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. J Clin Pharm Ther. octubre de 2022;47(10):1711-9. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.041

20. Memiş H, Çakır A, Özdemir N, Gün Z. Determination of potential drug-drug interactions in general pediatric ward patients: a cross-sectional study. Ank univ eczacilik fak derg [internet]. 2023 [citado 18 de abril de 2024];47(2). Doi:10.33483/jfpau.1241376

21. Dırı R, Aydın MD, Abdi AM. Potential Drug-Drug Interactions in Pediatric Patients of a Teaching Hospital In Northern Cyprus: A Retrospective Study. Hacet Univ J Fac Pharm. 1 de marzo de 2024;44(1):9-17. DOI: 10.52794/hujpharm.1265185

22. Kannan B, Nagella AB, Sathia Prabhu A, Sasidharan GM, Ramesh AS, Madhugiri V. Incidence of Potential Drug-Drug Interactions in a Limited and Stereotyped Prescription Setting - Comparison of Two Free Online Pharmacopoeias. Cureus. 8(11):e886. doi: 10.7759/cureus.886

23. Portillo DA, Huerta Martinez A, Vera-Guerrero L, Castro-Pastrana L, Castro-Pastrana L, Mártir C. Qualitative Evaluation of the Structure, Content, and Consistency of Ten Mobile Applications Providing Drug-Drug Interaction Information. Lat Am J Clin Sci Med Technol. 16 de julio de 2021;3. DOI:10.34141/LJCS3615670

ANEXO Nº1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS – PRECISION

Programas predictores de interacciones farmacológicas	Lexicomp Drug Interactions	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates online	Medscape	iDoctus
Interacciones	**Gravedad de interacción**					
Total de Interacciones detectadas						

ANEXO Nº 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS – EXHAUSTIVIDAD

Bases de datos de interacciones	Efecto clínico						Mecanismo de la interacción						Manejo del paciente						Referencias					
Interacciones	Lexicomp	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates online	Medscape	iDoctus	Lexicomp	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates online	Medscape	iDoctus	Lexicomp	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates online	Medscape	iDoctus	Lexicomp	IBM Micromedex	Drugs.com	Epocrates online	Medscape	iDoctus
Furosemida - Morfina																								
Captopril - Furosemida																								
Captopril - Morfina																								
Metamizol - Furosemida																								
Fentanilo - Midazolam																								

ANEXO N° 3: APROBACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

EsSalud

Instituto Nacional Cardiovascular

Certificado de Aprobación
019/2024-CEI
10 de junio del 2024

Comité de Ética en Investigación
Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" - INCOR
Jr. Coronel Félix Cipriano Zegarra Nº 417 - Jesús María - Lima - Perú.
Teléfono: 4111560 Correo electrónico: comitedeeticaincor@gmail.com

CERTIFICA

Que el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo", ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio y posteriormente ha revisado la subsanación de las observaciones del Protocolo:

Título:

"COMPARACIÓN DE 6 PROGRAMAS PREDICTORES DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS BASADAS EN LAS PRESCRIPCIONES MÉDICAS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE CARDIOPEDIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR"

Documentos aprobados:

- Protocolo de investigación

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa **favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por Victor Eduardo Lechuga Noa, como investigador principal.

Esta aprobación tiene una vigencia de 12 meses, que vence el 07/05/2025, debiendo presentar un breve informe de avance de su estudio a los 06 meses del presente y en caso de requerir una renovación de la presente aprobación, debe solicitarlo con 30 días de anticipación.

Lima,10 de junio del 2024

Dra. Katherine Marianella Alcalá Marcos
Presidenta del Comité de Ética en Investigación INCOR

ANEXO N° 4: PARES DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON CANTIDAD DE CATEGORÍAS DE GRAVEDAD COINCIDENTES Y PORCENTAJE DE CONCORDANCIA.

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Furosemida-Morfina	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Captopril-Furosemida	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Metamizol-Furosemida	0	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	3 (50%)	50.0
Captopril-Cloruro De Potasio	1 (16.6%)	0	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	50.0
Captopril-Morfina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Fentanilo-Midazolam	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Midazolam-Omeprazol	3 (50%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	0	0	50.0
Captopril-Metamizol	1 (16.6%)	0	2 (33.3%)	0	0	3 (50%)	50.0
Furosemida-Ketorolaco	0	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	66.7
Fentanilo-Morfina	1 (16.6%)	0	0	5 (83.4%)	0	0	83.4
Furosemida-Vecuronio	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	66.7
Sulfato De Magnesio-Vecuronio	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	66.7
Fentanilo-Ketamina	1 (16.6%)	0	0	5 (83.4%)	0	0	83.4
Dexametasona-Metamizol	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Metamizol-Ketorolaco	1 (16.6%)	0	0	0	2 (33.3%)	3 (50%)	50.0
Captopril-Ketorolaco	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Fentanilo-Propofol	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Ketamina-Midazolam	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Dexametasona-Fentanilo	1 (16.6%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	33.3
Midazolam-Morfina	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Morfina-Propofol	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Lorazepam-Morfina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Ketamina-Morfina	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Dexametasona-Ketorolaco	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Morfina-Espironolactona	2 (33.3%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Midazolam-Propofol	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Captopril-Espironolactona	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Furosemida-Sildenafilo	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Cloruro De Potasio-Espironolactona	0	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	83.4
Ácido Acetilsalicílico-Furosemida	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Ketamina-Propofol	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Furosemida-Sucralfato	0	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	66.7
Fentanilo-Lorazepam	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	83.4
Captopril-Hidroclorotiazida	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	0	83.4
Sildenafilo-Nitroprusiato De Sodio	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	0	66.7
Amikacina-Furosemida	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Metamizol-Espironolactona	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Hidroclorotiazida-Morfina	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Amikacina-Vancomicina	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Salbutamol-Furosemida	0	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	66.7
Ácido Acetilsalicilico-Gluconato De Calcio	5 (83.4%)	0	1 (16.6%)	0	0	0	83.4

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Ácido Acetilsalicílico-Captopril	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Ácido Acetilsalicílico-Metamizol	0	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	3 (50%)	50.0
Metamizol-Enoxaparina	1 (16.6%)	0	0	2 (33.3%)	0	3 (50%)	50.0
Ácido Acetilsalicílico-Dexametasona	0	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	66.7
Ketamina-Lorazepam	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Dexametasona-Vecuronio	1 (16.6%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	50.0
Metamizol-Heparina	1 (16.6%)	0	0	2 (33.3%)	0	3 (50%)	50.0
Piperacilina/Tazobactam-Vancomicina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Amiodarona-Fentanilo	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Metamizol-Hidroclorotiazida	0	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Lorazepam-Midazolam	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Lorazepam-Propofol	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Furosemida-Hidrocortisona	0	2 (33.3%)	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Hidrocortisona-Vecuronio	1 (16.6%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	50.0
Amikacina-Sulfato De Magnesio	2 (33.3%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	33.3
Ketorolaco-Espironolactona	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Gluconato De Calcio-Hidroclorotiazida	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	0	83.4
Fentanilo-Ranitidina	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	66.7
Midazolam-Ranitidina	3 (50%)	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.6%)	50.0
Furosemida-Fenitoina	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	0	66.7

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Ácido Acetilsalicílico-Espironolactona	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Enoxaparina-Ketorolaco	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	83.4
Amiodarona-Morfina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Midazolam-Fenitoina	1 (16.6%)	0	5 (83.4%)	0	0	0	83.4
Ácido Acetilsalicílico-Hidroclorotiazida	2 (33.3%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Dopamina-Fenitoina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Omeprazol-Fenitoina	0	0	6 (100%)	0	0	0	100.0
Fentanilo-Fenitoina	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Metamizol-Hidrocortisona	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Ácido Acetilsalicílico-Ketorolaco	0	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	66.7
Ácido Acetilsalicílico-Heparina	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Levotiroxina-Omeprazol	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Amikacina-Piperacilina/Tazobactam	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	0	50.0
Metoclopramida-Morfina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Amiodarona-Dexametasona	2 (33.3%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	0	33.3
Óxido Nítrico-Nitroprusiato De Sodio	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Captopril-Ácido Acetilsalicílico	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Fenitoina-Vecuronio	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	66.7

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Piperacilina/Tazobactam-Vecuronio	0	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	66.7
Flumazenil-Midazolam	4 (66.6%)	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0	66.7
Omeprazol-Propranolol	5 (83.4%)	0	1 (16.6%)	0	0	0	83.4
Sulfato De Magnesio-Nifedipino	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Salbutamol-Hidroclorotiazida	0	0	6 (100%)	0	0	0	100.0
Fenitoina-Sucralfato	0	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	1 (16.6%)	50.0
Octreotide-Omeprazol	3 (50%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Paracetamol-Warfarina	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	0	83.4
Alprostadil-Heparina	2 (33.3%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	33.3
Amikacina-Vecuronio	0	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	1 (16.6%)	66.7
Heparina-Nitroglicerina	0	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Enoxaparina-Warfarina	2 (33.3%)	0	1 (16.6%)	3 (50%)	0	0	50.0
Morfina-Ondansetron	3 (50%)	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Vancomicina-Warfarina	5 (83.4%)	0	1 (16.6%)	0	0	0	83.4
Lactulosa-Warfarina	2 (33.3%)	1 (16.6%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Dexametasona-Fenitoina	0	0	3 (50%)	3 (50%)	0	0	50.0
Espironolactona-Warfarina	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	0	33.3
Levotiroxina-Simeticona	3 (50%)	0	3 (50%)	0	0	0	50.0
Paracetamol-Fenitoina	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Ácido Acetilsalicilico-Clopidogrel	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Fentanilo-Octreotide	2 (33.3%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Metamizol-Warfarina	0	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	3 (50%)	50.0
Acetazolamida-Ácido Acetilsalicílico	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Caspofungina-Dexametasona	0	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Hierro Sacarato-Omeprazol	4 (66.6%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	66.7
Ácido Acetilsalicílico-Ranitidina	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	0	1 (16.6%)	66.7
Fentanilo-Metoclopramida	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	33.3
Hidroclorotiazida-Ketorolaco	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Ketamina-Metoclopramida	2 (33.3%)	0	1 (16.6%)	3 (50%)	0	0	50.0
Metoclopramida-Midazolam	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	33.3
Nitroglicerina-Sildenafilo	0	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	83.4
Dexametasona-Nifedipino	2 (33.3%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Fentanilo-Nifedipino	3 (50%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Heparina-Ketorolaco	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Morfina-Clorfenamina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Furosemida-Insulina Humana	1 (16.6%)	1 (16.6%)	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Furosemida-Propranolol	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Metamizol-Propranolol	1 (16.6%)	0	2 (33.3%)	0	0	3 (50%)	50.0
Caspofungina-Fenitoina	0	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Fentanilo-Fluconazol	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	83.4
Fenitoina-Warfarina	0	0	6 (100%)	0	0	0	100.0
Fluconazol-Midazolam	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	0	0	66.7

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Captopril-Sulfametoxazol+Trimetoprim	1 (16.6%)	0	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	50.0
Levotiroxina-Sucralfato	1 (16.6%)	1 (16.6%)	3 (50%)	0	0	1 (16.6%)	50.0
Fluconazol-Omeprazol	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Octreotide-Sulfametoxazol+Trimetoprim	3 (50%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Warfarina-Ranitidina	2 (33.3%)	0	3 (50%)	0	0	1 (16.6%)	50.0
Captopril-Digoxina	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Clopidogrel-Fentanilo	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Dexametasona-Warfarina	1 (16.6%)	0	5 (83.4%)	0	0	0	83.4
Digoxina-Espironolactona	0	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Digoxina-Furosemida	0	0	6 (100%)	0	0	0	100.0
Clopidogrel-Omeprazol	0	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	83.4
Espironolactona-Sulfametoxazol+Trimetoprim	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Lorazepam-Metoclopramida	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	33.3
Amiodarona-Sulfametoxazol+Trimetoprim	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	0	0	50.0
Clopidogrel-Enoxaparina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Clopidogrel-Fluconazol	0	0	0	6 (100%)	0	0	100.0
Clopidogrel-Metamizol	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Clopidogrel-Morfina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Fenitoina-Ranitidina	3 (50%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	0	1 (16.6%)	50.0
Heparina-Iloprost	2 (33.3%)	0	3 (50%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Hidrocortisona-Fenitoina	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Hidrocortisona-Ketorolaco	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Metoclopramida-Propofol	3 (50%)	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Piperacilina/Tazobactam-Warfarina	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Sucralfato-Warfarina	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	66.7
Ácido Acetilsalicílico-Propranolol	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Ácido Acetilsalicílico-Warfarina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Bicarbonato De Sodio-Ácido Acetilsalicílico	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	0	50.0
Clopidogrel-Heparina	0	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Digoxina-Hidroclorotiazida	0	0	5 (83.4%)	1 (16.6%)	0	0	83.4
Epinefrina-Propranolol	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	83.4
Hidroclorotiazida-Hidrocortisona	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Metamizol-Iloprost	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	3 (50%)	50.0
Óxido Nítrico-Nitroglicerina	2 (33.3%)	0	4 (66.6%)	0	0	0	66.7
Ácido Acetilsalicílico-Fenitoina	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	0	33.3
Ácido Acetilsalicílico-Nitroglicerina	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Amiodarona-Octreotide	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0

Interacciones	Ninguna	Menor	Moderado	Mayor	Contraindicado	No hay un medicamento	Mayor porcentaje de coincidencia (%)
Amiodarona-Ranitidina	4 (66.6%)	0	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	66.7
Amiodarona-Vasopresina	3 (50%)	0	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	50.0
Captopril-Insulina Humana	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Ceftazidima-Warfarina	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Clonazepam-Fentanilo	0	0	1 (16.6%)	5 (83.4%)	0	0	83.4
Clonazepam-Morfina	0	0	2 (33.3%)	4 (66.6%)	0	0	66.7
Clorfenamina-Morfina	1 (16.6%)	0	3 (50%)	2 (33.3%)	0	0	50.0
Enoxaparina-Heparina	2 (33.3%)	0	0	4 (66.6%)	0	0	66.7
Fenobarbital-Fenitoina	0	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	66.7
Fentanilo-Ondansetron	2 (33.3%)	0	1 (16.6%)	3 (50%)	0	0	50.0
Flumazenil-Lorazepam	4 (66.6%)	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0	66.7
Furosemida-Vasopresina	3 (50%)	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	50.0
Gluconato De Calcio-Hierro Sacarato	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	0	0	66.7
Gluconato De Calcio-Sucralfato	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	0	1 (16.6%)	66.7
Iloprost-Ketorolaco	3 (50%)	0	2 (33.3%)	1 (16.6%)	0	0	50.0
Ketorolaco-Propranolol	0	0	6 (100%)	0	0	0	100.0
Midazolam-Fenobarbital	1 (16.6%)	0	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	0	66.7
Omeprazol-Warfarina	0	0	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0	0	66.7
Propranolol-Ácido Acetilsalicílico	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50%)	0	0	0	50.0
Salbutamol-Propranolol	0	0	1 (16.6%)	4 (66.6%)	1 (16.6%)	0	66.7
Total De Interacciones Detectadas	189	59	463	273	22	62	