

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos

J. Galindo-Ocaña^{a,*}, M.V. Gil-Navarro^b, J.S. García-Morillo^a, M. Bernabeu-Wittel^a,
M. Ollero-Baturone^a y M.A. Ortiz-Camuñez^c

^aUnidad Clínica de Atención Médica Integral, Servicio de Medicina Interna, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Farmacia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

^cMédico de Familia, Centro de Salud de Camas, Sevilla, España

Recibido el 16 de julio de 2009; aceptado el 14 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Fármacos
interacciones de
fármacos;
Edad avanzada;
Polimedicados;
Enfermedad crónica;
Edad

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos polimedicados y los factores asociados. Como objetivo secundario determinamos la aceptación de un programa de notificación de interacciones medicamentosas con recomendaciones dirigido a los facultativos prescriptores.

Sujetos y métodos: Estudio transversal en 3 centros de salud del área sanitaria de un hospital universitario. Se incluyeron todos los pacientes pluripatológicos a quienes se les había recomendado 5 o más fármacos diferentes de forma simultánea. Las interacciones medicamentosas se detectaron mediante el programa Drug-Reax System[®] (Micromedex), Bot del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, o mediante búsqueda bibliográfica. Fueron seleccionadas como relevantes aquellas interacciones medicamentosas consideradas por los investigadores farmacéuticos como susceptibles de intervención. La aceptación del programa de notificación de interacciones medicamentosas se evaluó mediante una encuesta dirigida a los facultativos de atención primaria («aceptable», recomendación oportuna que potencialmente puede modificar el tratamiento).

Resultados: Fueron incluidos 283 pacientes pluripatológicos polimedicados, con una edad media de 74,5 años (rango 43–100 años). La media de condiciones patológicas por paciente fue de 2,5 y de prescripciones de 9,7. De un total de 2.748 prescripciones medicamentosas se identificaron 1.053 interacciones medicamentosas que afectaron a 250 enfermos (96,5%). Se consideraron interacciones relevantes el 45%. La presencia de cardiopatía isquémica, haber estado ingresado en 2 o más ocasiones y recibir 7 o más prescripciones se asoció con la presencia de interacciones medicamentosas. Desde el servicio de farmacia se emitieron 177 notificaciones para otros tantos facultativos responsables de cada paciente que contenían 473 recomendaciones sobre las interacciones detectadas. Un 72% de las

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: galinx2@gmail.com (J. Galindo-Ocaña).

KEYWORDS

Drug-drug
interactions;
Elderly;
Multiple-drug;
Chronic disease;
Aged

recomendaciones ofrecidas desde Farmacia fueron respondidas y se consideraron «aceptables» el 84% de estas.

Conclusiones: Casi la totalidad de los pacientes pluripatológicos polimedicados están expuestos a interacciones medicamentosas y de ellas, aproximadamente un 60% requiere alguna intervención. La notificación personalizada de interacciones a los médicos de atención primaria es aceptada y puede ser una acción estratégica que mejore el cociente beneficio riesgo de la prescripción farmacológica.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Drug-drug interactions in a multicentre polypathological polymedicated patients**Abstract**

Objective: To determine the prevalence of relevant drug-drug interactions (DDIs) and associated predictor factors in a sample of patients with multiple complex chronic diseases (polypathological patients) receiving multiple drug therapy. Our secondary objective was to determine the acceptance of a drug interaction reporting program with recommendations addressed to the prescribing physicians.

Subjects and methods: A cross-sectional study performed in three primary care centres assigned to a teaching hospital. All patients with 2 or more chronic diseases and treated simultaneously with 5 or more drugs were recruited in the study. DDIs were detected by using Drug-Reax System[®] (Micromedex) program, the Drug Data Base (Bot) Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists or literature search when needed. Those DDIs which, according to the opinion of the pharmacist investigators, required any intervention were considered relevant. Acceptance of the reported DDI recommendations was evaluated by means of a survey addressed by primary care physicians ("acceptable," pertinent recommendation to modify treatment).

Results: A total of 283 polypathological polymedicated patients were included. Mean age was 74.5 years (range 43–100 years). Mean number of diseases per patient was 2.5 and prescriptions 9.7). Out of a total of 2748 drug prescriptions, 1053 DDIs in 250 patients (96.5%) were identified. Of these, 45% were filtered as relevant DDIs. The presence of ischemic heart disease, two or more hospital admissions and having received 7 or more prescriptions were associated with the presence of DDIs. 177 informs containing 473 recommendations about DDIs were sent to primary care physicians from our Pharmacy Department. 339 recommendations were answered by primary care physicians, and 84% were favourably accepted.

Conclusions: Almost every polypathological polymedicated patient is exposed to at least one DDI and about a 60% would require any intervention. Appropriate filtering and personalising recommendations in a collaborative way may represent an adequate manner to improve the risk-benefit ratio of the drug prescriptions.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las interacciones medicamentosas pueden tener consecuencias clínicas relevantes al modificar la eficacia y el perfil de seguridad de los fármacos administrados. Así, se ha estimado que un 4,8% de los ingresos hospitalarios en mayores de 65 años estuvo relacionado con interacciones medicamentosas¹. Este porcentaje podría incrementarse en los próximos años por el mayor número de fármacos disponibles y por la mayor longevidad de la población más anciana². En los pacientes pluripatológicos la fragilidad (vulnerabilidad) y la polifarmacia son características frecuentes asociadas^{3–6}. Por ello, tanto la prevalencia como la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas podrían ser muy elevadas.

Existe poca información acerca del impacto de las interacciones medicamentosas y de sus factores de riesgo entre los

pacientes pluripatológicos. En el estudio ENEAS⁷, incluido en el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud, un 35% de los acontecimientos adversos detectados en pacientes ingresados y un 30% de los reingresos hospitalarios estaban causados por medicamentos. En este estudio los ancianos y los enfermos con serias limitaciones funcionales o enfermedades crónicas graves y los pacientes con comorbilidades fueron los más representados. Posteriormente, el extenso estudio APEAS⁸ constató que casi un 5% de los acontecimientos adversos globales fue causado por interacciones medicamentosas.

El objetivo de este estudio ha sido estimar la prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos atendidos en atención primaria. Como objetivo secundario nos propusimos evaluar la respuesta de los médicos a un programa de notificación de interacciones farmacológicas de los medicamentos prescritos.

Sujetos y métodos

Entre marzo del año 2003 y marzo de 2005 seleccionamos una cohorte de pacientes pluripatológicos, adscritos a 3 centros de salud del área hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor o igual a 18 años, residente adscrito a uno de los 3 centros de salud seleccionados, paciente pluripatológico y polimedicado. Se consideró a un paciente pluripatológico aquél que cumpliera al menos 2 criterios según la definición del grupo de expertos de la Consejería de Salud de Andalucía^{3,4,6}. Se consideró a un paciente polimedicado cuando tomaba al menos 5 medicamentos prescritos por un médico durante un periodo de tiempo superior a 6 meses para cada uno de ellos, según la definición establecida en el Contrato Programa para Atención Primaria de enero de 2003.

La muestra estimada de pacientes pluripatológicos y polimedicados necesaria para identificar interacciones medicamentosas relevantes para un número de fármacos igual o mayor de 8, con un margen de confianza del 5% para 2 colas y un poder estadístico del 80%, fue de 262 pacientes^{7,9,10}. La población elegible fue de 64.949 habitantes correspondientes a los 3 centros de salud adscritos al área hospitalaria. A partir de las historias informatizadas se seleccionaron los pacientes con un listado de problemas que sugiriesen la posible inclusión como paciente pluripatológico y polimedicado. Los pacientes preseleccionados mantuvieron una entrevista con su médico de familia para confirmar los criterios de paciente pluripatológico y polimedicado. A todos los pacientes seleccionados se les propuso una entrevista por un miembro del equipo investigador, no relacionado con su médico de familia, y se solicitó su consentimiento verbal para participar. En la entrevista se recogieron los datos de filiación, persona cuidadora definida como la responsable de los cuidados del paciente durante el periodo del estudio (datos de filiación, índice de esfuerzo del cuidador), datos clínicos, patologías identificadas, grado de dependencia funcional según el índice de Barthel, grado de deterioro cognitivo según el cuestionario de Pfeiffer, datos organizativo asistenciales; número de consultas a las urgencias del hospital y del centro de salud y utilización actual de medicamentos (principio activo y listado completo de estos). Se excluyeron las plantas medicinales o de herbolario. Para la recogida de la información se realizó una entrevista estructurada, dirigida al paciente o a su cuidador principal, en caso de deterioro cognitivo o sensorial o afasia que impidiesen la comunicación. La información sobre medicamentos prescritos se recogió mediante un cuestionario validado, adaptado para la detección de interacciones medicamentosas¹¹. En la entrevista se solicitó a cada paciente/cuidador que mostrase todos los medicamentos que estaba tomando. Las cuestiones por medicamento y paciente fueron: ¿para qué lo toma?, ¿ha sido prescrito por un médico?, ¿quién es este médico?, ¿con qué frecuencia lo toma?, y ¿cómo lo toma en relación con las comidas?

Se definió interacción medicamentosa a la posible existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa del efecto de un medicamento debido a la coadministración de otro. Para la detección de las potenciales interacciones medicamentosas se utilizó la base de datos

Drug-Reax System^{®11}, que clasifica las interacciones medicamentosas en 3 categorías de gravedad: «mayor», aquellas que pueden provocar hospitalización o muerte; «moderadas», las que pueden producir un deterioro clínico de menor entidad sin llegar a hospitalización o muerte; y «menores», habitualmente sin consecuencias clínicas detectables. El programa informático empleado considera las interacciones medicamentosas «mayores» y «moderadas» como relevantes.

En el caso de medicamentos no comercializados en EE.UU. se utilizó la aplicación informática Bot del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, o una búsqueda bibliográfica si existían dudas sobre la relevancia clínica de la interacción. Se adjudicó la misma categoría de gravedad descrita pero referida a dicha escala.

Los investigadores farmacéuticos del servicio de farmacia del Hospital Virgen del Rocío clasificaron las interacciones medicamentosas detectadas por cualquiera de las 3 bases de datos (Drug-Reax[®], Bot y búsqueda bibliográfica) y seleccionaron las interacciones relevantes. Estas interacciones fueron objeto de una intervención de recomendación. Desde el servicio de farmacia se emitió un informe completo por paciente dirigido al facultativo de atención primaria responsable que se envió por correo de superficie, correo electrónico ó fax. En el informe se indicaba la interacción farmacológica, su gravedad y una recomendación de actuación (i.e. valorar análisis, clínica, etc). En el informe también se solicitaba al facultativo de atención primaria una contestación voluntaria acerca de si consideraba oportuna la recomendación y si modificaba el tratamiento («aceptada»), o no la consideraba oportuna («no aceptada»). El último informe de interacciones fue emitido el 16 de octubre de 2006 y las últimas respuestas de los facultativos en diciembre de 2006.

Se realizó un estudio estadístico descriptivo para las variables de interés. Comparamos la prevalencia de interacciones medicamentosas relevantes entre los 3 centros de salud y las variables clínicas y de prescripción registradas. Para la comparación entre grupos de variables cualitativas o variables cuantitativas modificadas en variables «dummy» se utilizó el test χ^2 , mediante la corrección por el test exacto de Fisher. A continuación se realizaron análisis de regresión logística univariable y multivariable (variable dependiente: presenta ≥ 1 interacción medicamentosa relevante/no presenta). Para las variables cuantitativas se analizaron las correlaciones divariadas. Con las variables correlacionadas significativamente con la exposición a interacciones medicamentosas relevantes se elaboró un modelo de regresión lineal que incluyó parámetros de colinealidad. Para todos los tests estadísticos se consideró un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0, Chicago, Illinois.

Resultados

De una muestra inicial de 529 pacientes, se excluyeron 32 casos por exitus del paciente antes de concluir el estudio, 44 por traslados de residencia, 5 por institucionalización, 182 por datos incompletos fundamentalmente no tener registrados por completo los medicamentos que tomaba, y 11 por otros motivos (i.e. no estar polimedicado o no aceptar participar en el estudio). Se obtuvo una muestra

final de 283 pacientes pluripatológicos polimedicados, con una edad media de 74,5 años (rango 43–100 años) (tabla 1). Entre los pacientes incluidos y excluidos no encontramos diferencias significativas para las variables demográficas ni categorías diagnósticas, salvo un mayor porcentaje de pérdidas en los centros N.º 1 (56,8%) y N.º 2 (68,7%).

Los estadísticos descriptivos de las variables demográficas y clínicas se exponen en la tabla 1. Las patologías más prevalentes fueron la cardiopatía isquémica y la arteriopatía periférica sintomática/neuropatía retinopatía nefropatía diabética. Un 58,5% de enfermos disponía de persona cuidadora, y un 22,1% una dependencia funcional grave (índice de Barthel <60). Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos centros de salud para algunas variables: cardiopatía isquémica ($p=0,008$), arteriopatía sintomática/microangiopatía diabética ($p=0,000$), uso de anticoagulantes orales ($p=0,047$), uso de benzodiacepinas ($p=0,033$) y uso de AINE ($p=0,000$).

En total se registraron 2.748 prescripciones (media por paciente 8,51, E.T. 0,15), cuyas combinaciones por pares supusieron 1.053 interacciones farmacológicas. Estas interacciones correspondieron a 250 pacientes (96,5%). Por mecanismo de interacción, 37,6% fueron farmacodinámicas, 41,2% farmacocinéticas, y 21,1% de mecanismo desconocido. Un total de 754 (71,6%) interacciones medicamentosas fueron consideradas de gravedad «mayor» o «moderada» por los programas Drug-Reax[®] o Bot. Se consideraron interacciones medicamentosas relevantes 473 (44,9%). Los fármacos que más frecuentemente presentaron interacciones se muestran en la tabla 2. Los pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones

medicamentosas relevantes, con sus grados de gravedad asociados, se recogen en la figura 1.

Un total de 177 enfermos (62,5%) presentó una o más interacción medicamentosa relevante. Por grupos de edad se halló una prevalencia creciente hasta los 79 años, con un marcado descenso a partir de esta edad: menores de 65 años, 52,8%; 66–72 años, 67,8%; 73–76 años, 69,8%; 77–79

Tabla 2 Fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas detectadas

Grupo farmacológico	Numero de pacientes	Porcentaje (%)
AAS	210	29,7
IECA	142	20,1
Furosemida	98	13,8
Digoxina	94	13,3
Omeprazol y otros IBP	77	10,9
Sulfonilureas	67	9,5
Insulinas	62	8,8
Betabloqueantes	62	8,8
Anticoagulantes orales	57	8,1
AINE	55	7,7
Espironolactona	44	6,2

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes pluripatológicos polimedicados

	N	%	Media	Desv. típ.	Rango
Edad	283		74,5	9,8	43–100
Género (femenino)	136	48,1			
Número de patologías definitorias PPP	283		2,5	0,6	2–5
Cardiopatías crónicas*	211	74,6			
Enf. osteoarticulares**, autoinmunes, o insuficiencia renal crónica*	104	36,7			
Enfermedad respiratoria crónica*	109	38,5			
Enf. Neurológicas discapacitantes**	65	23,0			
Arteriopatía periférica sintomática o lesión visceral por diabetes***	64	23,0			
Índice de Barthel			76,7	32,1	0–100
Puntuación Pfeiffer (nº errores)			2,77	3,31	0–10
N.º especialistas prescriptores/paciente	259		1,56	1,34	0–9
N.º ingresos hospitalarios/paciente (año precedente)			0,53	1,07	0–6
N.º urgencias en el centro de salud/paciente (año precedente)	231		0,87	2,51	0–30
N.º urgencias hospitalarias/paciente (año precedente)			0,55	1,14	0–10
N.º fármacos/paciente			8,46	2,49	5–16
N.º interacciones grados «mayor» o «moderado»/paciente****			1,54	1,86	0–12
N.º grado «mayor»/paciente****			0,94	1,34	0–10

Enf.: enfermedades; MMRC: Modified Medical Research Council; PPP: paciente/s pluripatológico/s.

*Insuficiencia cardíaca en clase funcional ≥ 3 NYHA, o cardiopatía isquémica. Para las enfermedades respiratorias crónicas, FEV1 basal <65% o clase 2 de la MMRC⁵.

**Discapacitantes, con un índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria <60. En el caso de las enfermedades neurológicas: con índice de Barthel <60, o bien deterioro cognitivo con una puntuación del cuestionario de Pfeiffer de $\geq$ errores.

***Retinopatía proliferativa diabética, albuminuria, accidente vasculocerebral o neuropatía sintomática⁵.

****Según la clasificación del sistema informático Drug-Reax[®] de Micromedex.

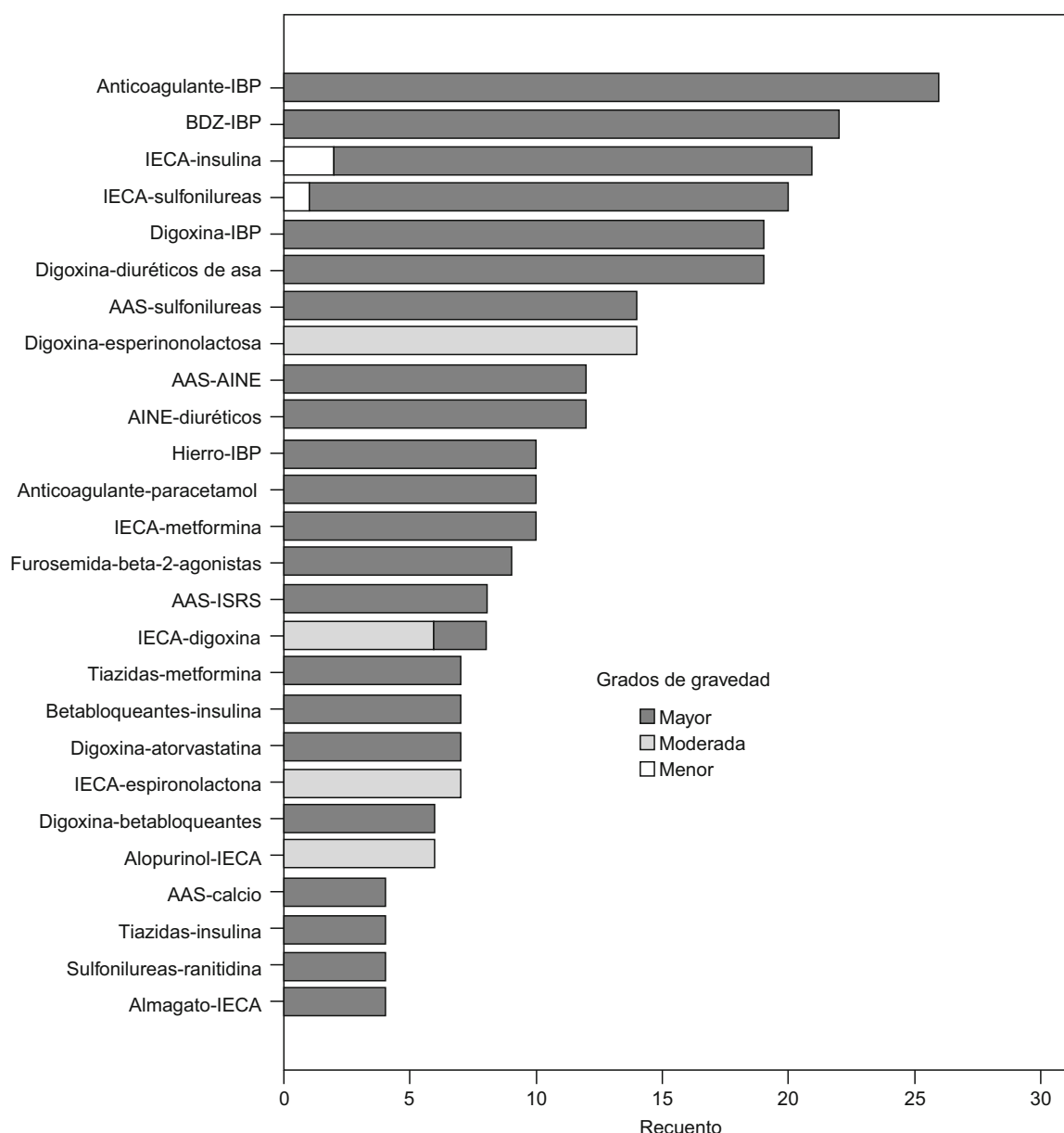


Figura 1 Pares de fármacos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas relevantes. Grados de gravedad asociados según clasifica Drug-Reax[®] (o extrapolación de esta clasificación a los datos obtenidos de Bot o búsqueda bibliográfica). AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BDZ: benzodiacepinas; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

años, 63,9%; 80–83 años, 69,0%; y más de 84 años, 51,2%. No existieron diferencias significativas en el número de fármacos medio por paciente y grupo etario.

Las variables clínicas que se relacionaron con la presencia de al menos una interacción medicamentosa potencialmente relevante fueron (tabla 3): la presencia de cardiopatía isquémica, 2 o más ingresos hospitalarios y estar tomando 7 o más fármacos diferentes. Por cada fármaco adicional por encima de 5 el riesgo estimado de interacción medicamentosa relevante aumentó de forma significativa (OR, 1,28; IC 95% 1,14–1,44, $p=0,001$).

Mediante un modelo de regresión logística multivariante se determinaron las variables asociadas de forma independiente a la exposición a una o más de interacción

medicamentosa relevante: presentar 7 ó más fármacos por paciente (OR 2,86, IC 95% 1,61–5,06; $p=0,000$) y ser atendido en el centro de salud n° 3 (OR 2,27, IC 95% 1,37–3,75, $p=0,001$).

Desde el servicio de farmacia se emitieron 177 informes, uno para cada facultativo responsable de cada paciente (tabla 4). Los informes incluyeron 473 recomendaciones sobre las interacciones farmacológicas detectadas. Las 2 recomendaciones más comunes fueron: monitorizar la analítica del paciente (150 recomendaciones; 31,8%) y monitorizar la clínica del paciente (90 recomendaciones; 19,1%). Otras recomendaciones fueron «suspender el fármaco» (48 recomendaciones; 10,1%) y «modificar el tratamiento» (26 recomendaciones; 5,5%).

Tabla 3 Análisis de regresión logística univariable. Variables asociadas a la exposición a una o más interacciones clínicamente relevantes (IMR*)

	N	Pacientes con alguna IMR (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Relación con persona cuidadora (hijo/a)	60	31 (51,7)	0,46 (0,23–0,94)	0,016
Cardiopatías crónicas**				
No presenta	72	38 (52,8)	0,57 (0,33–0,98)	0,041
Insuficiencia cardiaca	48	30 (62,5)	0,98 (0,52–1,86)	0,950
Cardiopatía isquémica	138	95 (68,8)	1,65 (1,01–2,69)	0,044
Enf. osteoarticulares, autoinmunes, o insuficiencia renal crónica	179	122 (68,2)	1,84 (1,12–3,02)	0,017
Centro de Salud:				
1°	70	38 (54,3)	0,62 (0,36–1,07)	0,087
2°	30	13 (43,3)	0,41 (0,19–0,88)	0,022
3°	183	127 (69,4)	2,27 (1,37–3,75)	0,001
N.º ingresos hospital/paciente	283			
2 ó más	38	29 (75,8)	2,59 (1,09–6,18)	0,032
1	48	31 (64,6)	1,06 (0,54–2,06)	0,873
0	197	117 (59,4)	0,60 (0,92–2,87)	0,091
Pacientes con ≥ 7 fármacos	215	148 (68,8)	2,74 (1,57–4,79)	0,000

Comparación realizada entre cada subgrupo frente al resto de subgrupos. Se muestran sólo las variables con diferencias estadísticamente significativas para algunos de los subgrupos.

*Definidas por los investigadores farmacéuticos tras cribado de los datos extraídos del sistema Drug-Reax[®], aplicación Bot del Colegio Oficial de Farmacéuticos o búsqueda bibliográfica.

**25 pacientes presentaron conjuntamente insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica (no se muestran).

Tabla 4 Recomendaciones formuladas por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío, para los pares de fármacos con potencial interacción medicamentosa

Pares de fármacos	N	%	Gravedad	Recomendación
Anticoagulantes-IBP	26	5,52	Mayor	Suspender o monitorizar Analítica
Benzodiacepinas-IBP	22	4,67	Mayor	Suspensión fármaco
IECA-insulina	21	4,46	Mayor	Monitorizar analítica
IECA-sulfonilureas	20	4,25	Mayor	Monitorizar analítica
Digoxina-diuréticos de asa	19	4,03	Mayor	Monitorizar clínica, analítica y fármaco
Digoxina-IBP	19	4,03	Mayor	Monitorizar clínica y fármaco
Digoxina-espironolactona	14	2,97	Moderada	Monitorizar clínica y fármaco
AAS-sulfonilureas	14	2,97	Mayor	Monitorizar analítica
AINE-diuréticos	12	2,55	Mayor	Suspender fármaco
AAS-AINE	12	2,55	Mayor	Suspender fármaco
Hierro-IBP	10	2,12	Mayor	Modificar tratamiento
Anticoagulantes-paracetamol	10	2,12	Mayor	Modificar o monitorizar analítica
IECA-metformina	10	2,12	Mayor	Suspender fármaco
Betabloqueantes-dihidropiridinas	10	2,12	Mayor	Monitorizar clínica
Furosemida-beta-2-agonistas	9	1,91	Mayor	Monitorizar clínica y analítica
IECA-digoxina	8	1,70	Moderada	Monitorizar clínica y fármaco

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los médicos de familia contestaron voluntariamente a 339 de las 473 recomendaciones (71,7%). Consideraron «aceptadas» 287 recomendaciones (83,8% de las contestadas) y 52 (16,2%) fueron consideradas «no aceptadas». Los motivos de no aceptación justificados fueron: exitus del paciente (6; 1,8%), fármaco ya suspendido previamente

(20; 5,9%), no considerar que la interacción sea clínicamente relevante para ese paciente concreto (5; 1,5%), y otros motivos (25; 7,4%). Entre las recomendaciones menos aceptadas o menos contestadas fueron la asociación IECA insulina y anticoagulantes con inhibidores de la bomba de protones (fig. 2).

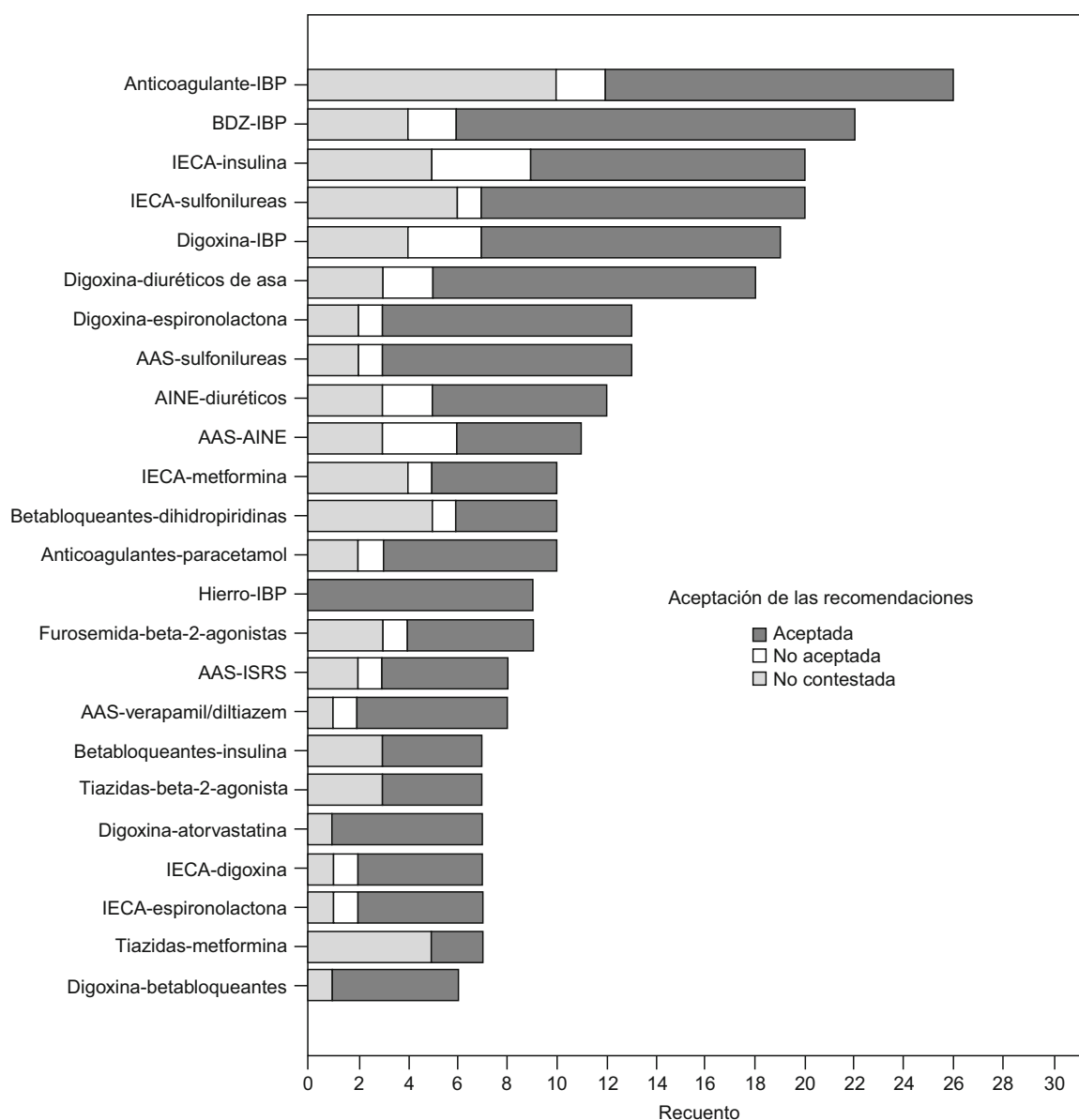


Figura 2 Aceptación por parte de los facultativos de atención primaria de las recomendaciones emitidas por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. En cada informe emitido constaba(n) la(s) interacción(es) medicamentosa(s) detectada(s), la gravedad de la(s) misma(s) y las recomendaciones de actuación. Se solicitó al facultativo de atención primaria que contestara una breve encuesta en la que debía indicar si aceptaba o no cada recomendación y el motivo de no aceptarla, en su caso. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BDZ: benzodiazepinas; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Discusión

Este trabajo confirma que la prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos polimedicados es muy elevada. El número de interacciones farmacológicas relevantes se mostró nitidamente proporcional al número de fármacos prescritos a cada paciente. Las recomendaciones emitidas para cada interacción medicamentosa relevante fueron mayoritariamente aceptadas por los facultativos de atención primaria. Otros hallazgos singulares de este estudio fueron una menor prevalencia de interacciones medicamentosas relevantes en el grupo de

pacientes con más de 84 años, una mayor prevalencia de interacciones en los enfermos con cardiopatías crónicas y una asociación significativa con el número de ingresos hospitalarios en el año previo, así como diferencias importantes entre diferentes centros de salud.

En nuestro país se han publicado pocos estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes crónicos¹²⁻¹³, y hasta la fecha desconocíamos datos fehacientes sobre este aspecto en pacientes pluripatológicos. Tampoco disponemos de información suficiente sobre programas de intervención en España para difundir el conocimiento y/o la actuación sobre interacciones farmacológicas.

En comparación con estudios realizados en otros países^{9,13-15}, nuestros datos confirman una asociación de similar magnitud con el número de fármacos prescritos^{9,13-15}, el número de hospitalizaciones¹³ o de prescriptores¹⁶. En estos trabajos los fármacos implicados en las interacciones medicamentosas fueron muy semejantes a los hallados en nuestro estudio. Un ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca puede suponer un incremento en la prevalencia de interacciones medicamentosas de hasta el 89%¹⁴. También se ha descrito entre los ancianos una menor presencia de interacciones medicamentosas en los grupos etarios extremos¹⁴. Asimismo, se han demostrado diferentes prevalencias de interacciones medicamentosas entre distintos países de Europa, tal vez por diferentes patrones de prescripción¹⁵. Este hecho pudiera explicar las diferencias encontradas entre los centros de salud analizados en nuestro trabajo, si bien creemos que este hallazgo se explica mejor por un sesgo de información y la mayor exclusión de pacientes en los centros 1 y 2.

Los estudios de intervención sobre interacciones medicamentosas¹⁷, o sobre eventos adversos a fármacos^{18,19} han demostrado efectividad en cuanto a objetivos intermedios pero no resultados clínicos relevantes favorables. En relación a las actuaciones sobre las interacciones medicamentosas, las intervenciones que han utilizado herramientas de screening de interacciones farmacológicas sin filtrado posterior (i.e. Drug-Reax[®]), y sin contacto directo con el clínico han mostrado una escasa aceptación^{20,21}. Los estudios de intervención sobre interacciones medicamentosas subrayan la necesidad de un cribado de la relevancia clínica y optimizar la comunicación entre clínicos y farmacéuticos²²⁻²⁵. El grupo de farmacéuticos de nuestro centro seleccionó un 32,2% de las interacciones detectadas y los informes emitidos fueron personalizados. Esto probablemente mejoró la aceptación de dichos informes.

Entre las limitaciones de este estudio debemos destacar las propias del programa Drug-Reax[®]¹¹, que no alerta sobre las duplicidades de grupo, sobre los fármacos no utilizados en el ámbito anglosajón, ni las interacciones entre 3 o más fármacos. La pérdida de un número importante de casos en los centros 1 y 2 pudo asociarse a un sesgo de información. Respecto a las notificaciones contestadas y no contestadas por los médicos de atención primaria, desconocemos si en la práctica asistencial se produjo o no el seguimiento de la recomendación.

La información sobre interacciones medicamentosas puede ser de gran utilidad para el clínico y paciente. Sabemos que tan solo 10 grupos de fármacos^{2,26-28} pueden provocar hasta el 60% de las reacciones adversas graves en ancianos con enfermedades crónicas, y que estos coinciden con los implicados en interacciones medicamentosas^{9,13-15}. Estas reacciones adversas son frecuentemente ocasionadas por interacciones medicamentosas^{8,26}, y en este caso son previsibles y evitables^{27,28}. Sin embargo, la aplicación directa de los programas informáticos de detección de interacciones medicamentosas puede sobrecargar al clínico con una información excesiva y poco útil ante el enfermo individual^{20,21}. Recomendar retirar enalapril, fundamentándose en el excepcional riesgo de acidosis láctica por metformina, a un paciente con nefropatía diabética es incongruente con las recomendaciones actuales. Suspender un inhibidor de la bomba de protones en un paciente

anticoagulado con antecedentes de úlcus o esofagitis por reflujo, puede suponer riesgo inaceptable, y en su lugar puede ser más razonable la simple monitorización del control de anticoagulación (INR) después de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Algunos autores han propuesto la estandarización de las bases de datos de las interacciones medicamentosas por organismos internacionales en los que colaboren clínicos, farmacólogos y farmacéuticos²⁹. Esta acción podría acercar teoría y realidad clínica para ganar efectividad y seguridad.

En conclusión, los pacientes pluripatológicos están mayoritariamente expuestos a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, que pueden suponer una reducción importante del cociente beneficio riesgo. Las ECV y los múltiples ingresos suponen un mayor riesgo de polifarmacia y por tanto de interacciones medicamentosas en esta población. Se necesitan nuevos estudios para conocer la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas teóricas. Para ello, la colaboración de los profesionales hospitalarios con los médicos de atención primaria es muy necesaria. Cualquier medida que pueda reducir la morbilidad en este grupo de pacientes puede tener un gran impacto en el consumo de recursos, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria. La evaluación favorable de un estudio piloto de intervención colaborativa y personalizada como el aquí expuesto, hace prever que estudios más extensos puedan tener resultados positivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens GM, Stricker BHCh. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:641-51.
2. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust.* 2005;182:267-70.
3. Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincón-Gómez MMÁ, Ortiz-Camuñez MA, García-Morillo S. Características clínicas, funcionales, mentales y sociales de pacientes pluripatológicos. Estudio prospectivo durante un año en Atención Primaria. *Rev Clin Esp.* 2008;208:4-11.
4. García-Morillo JS, Bernabeu Wittel M, Ollero Baturone M, González de la Puente MA, Cuello-Contreras JA. Factores de riesgo asociados a la mortalidad y al deterioro funcional en la insuficiencia cardíaca del paciente pluripatológico. *Rev Clin Esp.* 2007;207:1-5.
5. García Morillo JS, Bernabeu M, Ollero M, Aguilar M, Ramírez N, González MA, et al. Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin (Barc).* 2005;125:5-9.
6. García-Morillo S, Bernabeu-Wittel M, Cassani M, Rincón M, Yerro Páez V, Ollero Baturone M. Influencia de los factores biopsico-sociales en el grado de empatía de la relación médico-enfermo en una cohorte de pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2007;207:379-82.
7. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

8. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
9. Campbell MJ, Julious SA, Altman G. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ*. 1995;311:1145–8.
10. Baena MI, Calleja MA, Romero JM, Vargas J, Zarzuelo A, Jiménez-Martin J, et al. Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharm*. 2001;42:147–69.
11. Klasco RK, Moore LE. Drug-Reax[®] System. Greenwood Village (CO): MICROMEDEX; 2004.
12. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32:293–7.
13. Straubhaar B, Krakhenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf*. 2006;29:79–90.
14. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Saf*. 2007;30:911–8.
15. Björkman I, Fastborn J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1675–81.
16. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations *CMAJ*. 1996;154:1177–84.
17. Guill JV, Griffin LA, Goodwin TI. Columbus Air Base medication profile intervention practice innovation. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48:654–8.
18. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:303–16.
19. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:23–31.
20. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*. 2003;163:2625–31.
21. Magnus D, Rodgers S, Avery J. GP's views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:377–82.
22. Green GF, Mottram DR, Pirmohammed M, Horner R, Rowe PH. Communication regarding adverse drug reactions between secondary and primary care: a postal questionnaire survey of general practitioners. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24:133–9.
23. Frank C, Godwin M, Verma S, Kelly A, Birenbaum A, Seguin R, et al. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician*. 2001;47:1198–204.
24. Peng C, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:513–22.
25. Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Kuperman GJ, Blumenfeld B, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:5–11.
26. Kongkaew C, Noyce PR, Aschcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1017–25.
27. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:1742–9.
28. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:136–47.
29. Rodríguez Terol A, Santos Ramos B, Caraballo Camacho M, Ollero Baturone M. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:758–9.