

Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General

C. GARCÍA BATLLE, R. PLA POBLADOR

Servicio de Farmacia. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona

Resumen

El potente arsenal farmacológico actual es debido fundamentalmente a un gran aumento en el número de fármacos introducidos en el mercado durante los últimos años, representando un importante avance de la farmacoterapia moderna, al mismo tiempo que ha supuesto un incremento tanto en número de reacciones adversas observadas, como en la aparición de nuevas interacciones farmacológicas (IF). Sobre éstas, existe una controversia sobre su importancia clínica real, aunque de forma global está descrito que un 2% de los pacientes hospitalizados sufren una IF detectada clínicamente. Existen dos grandes grupos relacionados con los mecanismos que producen IF: farmacodinámicos y farmacocinéticos.

En el Hospital Mutua de Terrassa se realizó un estudio de tres meses con el propósito de conocer las IF existentes en la terapéutica farmacológica habitual, como paso previo a la implantación de un programa de detección y seguimiento de las IF en el hospital, integrado en el programa de registro y dispensación de medicamentos en dosis unitaria. Para ello se tuvieron en cuenta diferentes aspectos, tales como el mecanismo de acción por el cual se producen las IF y los factores que influyen en las mismas, tanto los relacionados con el paciente como los que dependen del propio fármaco, así como la existencia de situaciones concretas que pueden incrementar de forma importante el riesgo de aparición de IF. El objetivo de este programa fue en primer lugar, identificar aquellas IF con relevancia clínica que pudieran afectar de manera significativa la evolución de los pacientes, y finalmente establecer un protocolo de actuación a fin de minimizar el impacto negativo de estas IF en los pacientes de riesgo. Durante el estudio se detectaron un total de 151 IF descritas y potencialmente peligrosas.

El Servicio de Farmacia de los hospitales, en estrecha colaboración con el equipo médico y de enfermería, desempeña un

papel fundamental en la prevención y tratamiento de las IF, contribuyendo de este modo a reducir la aparición de posibles problemas relacionados con la medicación, y mejorar así la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes durante su ingreso hospitalario.

Palabras clave: Farmacoterapia. Dosis unitaria. Reacción adversa. Interacción farmacológica.

Summary

The potency of the current drug armamentarium results primarily from a huge increase in the number of drugs made available in the past few years. It represents a relevant advance in modern drug therapy, but it has also entailed an increase in the number of adverse events as well as the emergence of new drug interactions (DI). The real clinical significance of the latter is controversial, and overall 2% of inpatients are said to present a clinically documented DI. Two major aspects are related to DI-inducing drugs: pharmacodynamics and pharmacokinetics.

In Hospital Mutua de Terrassa a three-month study was carried out to establish DI observed in standard drug therapy as a previous step before a DI detection and follow-up program included in a unitary dose drug register and dispensation system was implemented. To this end various aspects were considered –mechanism of action giving rise to DI's, and influencing factors in relation to both the patient and the drug itself, as well as presence of specific situations apt to significantly increase the risk of DI development. The goal of this program was first to identify clinically relevant DI's with a potential to influence action protocols– in order to minimise the negative impact of DI's on patients at risk. During the study 161 already described and potentially harmful DI's were identified.

In-hospital Pharmacy Departments play a major role – in close cooperation with both medical and nursing teams – in the prevention and treatment of DI, thus contributing in a reduction of potentially emergent drug-related difficulties, and an increase of quality regarding inpatient health care.

Key words: Drug therapy. Unitary dose. Adverse event. Drug interaction.

Recibido: 23-10-2001
Aceptado: 28-11-2001

Correspondencia: Carmen García Batlle. Hospital Mútua de Terrassa Servicio de Farmacia. Pza. Dr. Robert, 5 – 08221Terrassa. Barcelona. e-mail: farmacia@mutuaterrassa.es

Nota: una parte de este manuscrito se presentó como comunicación en forma de poster en el XLV Congreso de la SEFH celebrado en Las Palmas. Octubre 2000.

QUÉ SON LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aumento del número de nuevos fármacos y de la potencia de los ya existentes ha contribuido en gran medida a la moderna farmacoterapia, pero también ha supuesto la aparición de nuevos problemas.

Los acontecimientos adversos a medicamentos pueden ser de dos tipos (1):

—Reacciones adversas a medicamentos, también denominadas efectos secundarios o efectos adversos: son efectos perjudiciales o no terapéuticos de un fármaco que ha sido correctamente prescrito. Normalmente los efectos adversos pueden ser prevenidos, ya que son debidos a efectos farmacológicos indeseados que tienen lugar a dosis habituales. No obstante, es muy difícil determinar cuándo y cómo tendrán lugar estas reacciones.

—Interacciones farmacológicas (IF): consisten en la modificación no deseada de la acción de uno o más fármacos administrados simultáneamente. Debido a que las IF tienen un determinado curso en el tiempo (inicio y duración), son más predecibles y prevenibles que las reacciones adversas.

Un tema de creciente importancia es la elevada incidencia de efectos adversos cuando dos o más fármacos se administran conjuntamente. Tanto el efecto farmacológico como el efecto tóxico de un fármaco pueden ser modificados de manera importante por interacciones con otro fármaco, alimentos, bebidas, alcohol, sustancias ambientales (ej.: hidrocarburos aromáticos procedentes del tabaco, insecticidas) o sustancias endógenas (ej.: hormonas, neurotransmisores, vitaminas). De esta definición se excluyen las interacciones fisicoquímicas por incompatibilidades farmacéuticas o por interferencia de los fármacos en los resultados de los análisis clínicos (2,3).

Una IF puede definirse como la alteración del efecto terapéutico, la toxicidad y/o la cinética de un fármaco debido a la administración previa o simultánea de otro fármaco. La IF puede producir un fallo del tratamiento, un aumento del efecto farmacológico o un efecto tóxico, que puede ser fatal. También puede dar lugar a un nuevo efecto secundario que normalmente no aparece con la misma dosis de cada fármaco por separado. Con frecuencia, las IF se han descubierto cuando se han producido cambios inesperados en el estado clínico de un paciente, al añadir o retirar algún medicamento del tratamiento (1,3-5).

Las IF adversas son las que suponen el incremento de la toxicidad de un fármaco o bien la disminución de su eficacia. Pero no todas las IF son perjudiciales, sino que algunas pueden ser también beneficiosas, e incluso han

sido utilizadas como una ventaja terapéutica (6-9).

Algunos ejemplos de ello son:

- Diurético + β -bloqueante.
- Penicilina + probenecid.
- Metotrexate + ácido folínico.
- L-DOPA + carbidopa.
- Sulfametoxazol + trimetoprim.
- Politerapia en la tuberculosis.
- Politerapia en la epilepsia*.
- Politerapia en el SIDA**.

LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las IF pueden ser una posible causa de ingreso hospitalario, pero en la práctica esto es relativamente infrecuente. Existe una gran controversia sobre la verdadera importancia de las IF dentro de la realidad terapéutica, entre aquéllos que las consideran como un peligro real y frecuente frente a aquéllos que piensan que sólo se producen de modo excepcional y sin apenas trascendencia clínica (6,10).

En función de las características farmacológicas de los distintos fármacos que puede recibir un paciente, las IF potenciales son múltiples, pero en la práctica diaria sólo algunas de ellas tienen consecuencias clínicas relevantes. Aunque es muy difícil saber la incidencia real y la significación clínica de las IF, actualmente se conoce que muchas de ellas no suponen un riesgo para el enfermo, y las que son clínicamente significativas sólo se presentan en una pequeña proporción de pacientes (3,7).

Según algunos estudios, en aproximadamente 370.000 pacientes de Atención Primaria y especializada, entre un 2,2 y un 70,3% de los mismos pueden estar afectados por IF potenciales, y en más de un 11,1% se describen síntomas que pueden ser atribuidos a los efectos de una IF (6).

Otros estudios describen que las IF son la causa del 7% de las reacciones adversas a medicamentos que se producen en el hospital, y que además el 2% de los pacientes hospitalizados sufre una IF detectable clínicamente, y con consecuencias graves en un 0,2% de los casos. Pero estos porcentajes aumentan si se estudian algunos grupos farmacológicos concretos, como los anti-coagulantes orales; se ha visto que en el 23% de los pacientes con tratamientos que incluyen estos fármacos existe una posible IF, aunque la frecuencia de IF clínicamente relevantes es mucho menor (7).

La IF menos compleja y más frecuente es la que implica a dos fármacos. Matemáticamente, el número de posibles IF entre dos fármacos en un paciente que está en tra-

(*) Un 30 % de los pacientes deben recibir de forma crónica más de un fármaco antiepiléptico para que el control de su enfermedad sea satisfactorio.

(**) La utilización de la terapia combinada ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la infección por VIH (reducción de la carga viral, aumento en el tiempo de supervivencia y disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad). Pero al mismo tiempo, el riesgo de potenciales IF es elevado, sobre todo en aquellos pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, debido a la gran cantidad de fármacos que reciben.

tamiento con 2, 4, 6 u 8 medicamentos, es de 1, 6, 28 o 120 respectivamente. Es altamente improbable que todas las combinaciones puedan producir IF, pero hay que considerar todas las posibles para así poder identificar las combinaciones de riesgo. En la práctica diaria, la capacidad de establecer posibles IF disminuye cuando el número de fármacos prescritos aumenta, por lo cual es necesario disponer de un sistema informatizado que permita detectarlas de manera rutinaria (4).

MECANISMOS DE LAS INTERACCIONES

La gran variación existente en la estructura química, las propiedades físicas y los efectos farmacológicos de las sustancias utilizadas como agentes terapéuticos, lleva a pensar que dos fármacos administrados conjuntamente pueden interactuar de múltiples maneras. No obstante, la investigación experimental y la práctica clínica han demostrado que la gran mayoría de IF tienen lugar básicamente a través de un pequeño número de mecanismos.

La comprensión del mecanismo implicado en una determinada IF es fundamental para su interpretación, prevención y tratamiento. Pero no es fácil establecer el mecanismo de cada IF, ya que generalmente tienen lugar a través de más de un mecanismo al mismo tiempo (6).

Se pueden considerar dos grandes grupos de IF:

1. *Farmacodinámicas*: tienen lugar en los sitios biológicamente activos, como los receptores, y producen cambios en la actividad farmacológica. Generalmente no afectan los parámetros farmacocinéticos, pero alteran la respuesta del paciente al fármaco. Estas IF son clínicamente tan importantes como las farmacocinéticas, pero mucho más difíciles de sistematizar que éstas, ya que generalmente tienen lugar por parejas de medicamentos, sin poder establecer mecanismos comunes entre ellas (5,6,8,10-12).

Pueden ser de dos tipos:

—*Sinérgicas*: dos fármacos con el mismo efecto farmacológico se administran conjuntamente.

—*Antagónicas*: dos fármacos que se administran conjuntamente tienen acciones opuestas.

2. *Farmacocinéticas*: afectan los diferentes procesos cinéticos de los fármacos, dando lugar a alteraciones en la concentración plasmática de los mismos. Hay diferentes tipos de IF farmacocinéticas, según si se producen a nivel de absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos (1,3,5,6,10,12-17).

—*Absorción*: pueden afectar tanto a la velocidad como a la magnitud de la absorción. En general estas IF tienen poca relevancia clínica, y pueden evitarse separando la administración de los dos fármacos.

—*Distribución*: desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Tienen lugar cuando dos fármacos compiten por el mismo sitio de unión, y el fármaco con menor afinidad por la proteína es desplazado por el de mayor afinidad. El resultado es un aumento en la concentración

de fármaco libre (activo), que generalmente es compensado por un aumento en su excreción. Estas IF sólo tienen importancia clínica en aquellos fármacos cuyo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es superior al 90%.

—*Metabolismo*: las IF a este nivel son las más importantes desde el punto de vista clínico. El principal responsable del metabolismo de los fármacos, así como de otras sustancias exógenas (hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.) y endógenas (esteroides, hormonas, prostaglandinas, lípidos, ácidos grasos), es el citocromo P-450, mediante reacciones de monooxidación.

El término citocromo P-450 se refiere a un grupo de numerosas isoenzimas localizadas en la membrana del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. También están presentes en elevada concentración en los enterocitos del intestino delgado, y en pequeña cantidad en tejidos extrahepáticos, como riñón, pulmón y cerebro. Las enzimas del citocromo P-450 forman una superfamilia genética que puede dividirse en familias y subfamilias. Hasta la fecha, se han identificado en el hombre más de 30 isoenzimas diferentes, pero el 90% de las reacciones de oxidación pueden atribuirse a las seis familias principales: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4.

Las IF son debidas a la inducción o bien a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P-450. La inducción enzimática es un proceso gradual, ya que se requiere la síntesis de nuevas enzimas, y produce una disminución en el nivel plasmático del fármaco que se metaboliza. La inhibición enzimática, por el contrario, tiene lugar de manera más rápida, y conlleva un incremento en la concentración plasmática del fármaco afectado. Un fármaco puede ser metabolizado por más de una isoenzima, y al mismo tiempo, para que un fármaco se comporte como inductor o inhibidor de una isoenzima específica, no es necesario que sea sustrato de esta enzima.

—*Excreción*: aquellos fármacos que alteran la excreción renal de otros fármacos pueden afectar sus niveles plasmáticos. Los dos mecanismos más habituales de interacción a nivel renal son la competencia por la secreción tubular activa y la modificación del pH urinario. La repercusión clínica de este tipo de IF depende del porcentaje de eliminación renal de un fármaco o de sus metabolitos, pero en general, estos mecanismos no tienen tanta importancia como los que implican el metabolismo.

FACTORES A TENER EN CUENTA

Relacionados con el paciente

El efecto y la severidad de las IF pueden variar considerablemente de un paciente a otro, ya que existe una marcada variabilidad intra e interindividual, por lo que una misma IF puede no tener igual importancia clínica en pacientes diferentes. Son varios los factores que pueden

afectar la susceptibilidad de un paciente a las IF: (1,3,5,6,11-13,15,17).

—*Edad*: los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de IF, debido a que con frecuencia están polimedrados y además suelen tener deteriorada la función renal y la hepática. Además debido a la disminución de sus funciones fisiológicas, las IF se asocian a síntomas más severos y tienen consecuencias más graves que en la población joven. Por otra parte, los niños son también particularmente susceptibles a las IF, debido a una disminución del metabolismo y la excreción renal.

—*Características genéticas*: en la expresión funcional de algunos isoenzimas del citocromo P-450 existe polimorfismo genético. La actividad de los isoenzimas CYP2C19 y CYP2D6 está bimodalmente distribuida en la población, lo que permite clasificar a los individuos en metabolizadores lentos y rápidos.

—*Dieta y estado nutricional*: los alimentos pueden afectar la absorción gastrointestinal de determinados fármacos, alterando sus niveles plasmáticos y su potencial de interacción. Además, las insuficiencias y los excesos en la dieta pueden predisponer al paciente a que se produzcan ciertas IF.

—*Patología*: tanto la patología principal como las concomitantes pueden influir en las IF, ya que la importancia de una IF depende también del estado clínico previo del paciente. Los pacientes que padecen una serie de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, alcoholismo y diversos trastornos gastrointestinales, pueden responder de manera distinta a la acción de los fármacos.

—*Factores ambientales*: el tabaco aumenta la actividad del isoenzima CYP1A2, con lo que afecta el metabolismo de algunos fármacos. El alcohol también es una importante causa de IF, ya que la ingestión aguda de alcohol produce una inhibición del metabolismo, mientras que el consumo crónico conlleva una inducción de determinadas rutas metabólicas, en particular las que implican a la isoenzima CYP2E1.

Relacionados con la administración del fármaco (1,5,6)

- Inicio o fin del tratamiento.
- Dosificación.
- Vía de administración.
- Frecuencia de administración.
- Secuencia de administración.
- Duración del tratamiento.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES

No todas las IF son clínicamente significativas. Además hay IF que pueden prevenirse si se evita una deter-

minada asociación de fármacos o bien se realiza una monitorización del tratamiento. Las IF potencialmente peligrosas pueden tener lugar sólo en una pequeña proporción de pacientes, y únicamente algunos de ellos se pueden ver afectados a dosis terapéuticas.

La diferencia existente entre las múltiples IF potenciales, derivadas de la administración concomitante de varios fármacos, y la aparición de IF con relevancia clínica es debida a que, en la gran mayoría de los casos el fármaco afectado tiene un amplio margen de seguridad, o bien la modificación de su efecto es de pequeña magnitud.

Uno de los problemas principales en el terreno de las IF es establecer la importancia clínica de una IF en un paciente determinado. Se considera una IF de máxima importancia aquella que es potencialmente peligrosa para la vida, o bien que puede causar una lesión permanente. Una IF de importancia moderada es la que puede producir una prolongación de la estancia hospitalaria (4,6,7,17).

Hay una serie de factores que dificultan la observación de una IF a nivel clínico. Así, la mayor parte de las IF son muy difíciles de observar, ya que con frecuencia pasan desapercibidas o confundidas con un efecto secundario de alguno de los medicamentos administrados, o bien son atribuidas a la idiosincrasia del paciente o se consideran como un síntoma más de la enfermedad subyacente.

De este modo, y aunque en la práctica se producen a diario varias IF, tan sólo una de cada cinco provoca efectos clínicos observables, y dentro de ellas solamente un 10% son susceptibles de producir consecuencias patológicas importantes en el paciente. Es difícil valorar con qué frecuencia las IF han contribuido a aumentar la toxicidad o a disminuir la eficacia terapéutica del tratamiento (10).

Para poder establecer si tiene o no lugar una IF, es necesario realizar una monitorización del tratamiento, es decir, la medición u observación de unos determinados parámetros y la interpretación del resultado en función de las características del paciente y del tratamiento farmacológico, estableciendo al mismo tiempo unos sistemas adecuados de registro: constantes clínicas, concentraciones plasmáticas de los fármacos, seguimiento analítico.

Así, la condición básica que se requiere es que la aparición del efecto clínico debe ser medible de manera objetiva, mediante los denominados marcadores de las IF (Tabla I). Estos marcadores deben cumplir una serie de requisitos (18):

—Deben poder obtenerse de forma habitual en la práctica clínica.

—No deben suponer una sobrecarga asistencial para el médico o la enfermera.

—No deben suponer una molestia para el paciente.

—Deben quedar registrados en la historia clínica.

—No deben aumentar los gastos hospitalarios.

Tabla I. Principales marcadores de las interacciones

Marcador	Fármaco
Parámetros analíticos:	
Tiempo de protrombina	Anticoagulantes orales
Potasio	Diuréticos, IECA
Creatinina sérica	Fármacos nefrotóxicos
Enzimas hepáticas	Fármacos hepatotóxicos
Enzimas pancreáticas	Fármacos pancreotóxicos
Glucemia	Hipoglucemiantes orales
Hemoglobina, hematocrito	Fármacos hematotóxicos
Fórmula leucocitaria, recuento	
Niveles plasmáticos de fármacos	
	Antineoplásicos
	Anticonvulsivantes
	Antibióticos
	Glucósidos cardiacos
	Inmunosupresores
	Teofilina
Constantes clínicas:	
Tensión arterial	Antihipertensivos
Diuresis	Diuréticos, antidiuréticos
Frecuencia cardiaca	Fármacos cardiovasculares

SITUACIONES DE RIESGO

Existen una serie de situaciones en las que el riesgo de que se produzcan IF clínicamente significativas está incrementado, lo que supone una mayor frecuencia en la aparición de efectos adversos con consecuencias indeseables para el paciente (2,3,5-7):

1. Tratamiento con fármacos de margen terapéutico estrecho (Tabla II): si un paciente se encuentra estabilizado en el límite superior del margen terapéutico, puede aparecer un efecto tóxico con la adición de un segundo fármaco que produzca un pequeño aumento en la concentración plasmática del primero. Pero si el mismo paciente toma una dosis que se sitúa en el límite inferior del margen terapéutico, la adición del otro fármaco no produce un efecto clínico importante. Al mismo tiempo, también puede suceder que la IF actúe en sentido contrario, es decir, la adición del nuevo fármaco conlleva una pequeña disminución del nivel plasmático del fármaco inicial, lo que puede originar la pérdida de su efecto farmacológico.

Tabla II. Fármacos en margen terapéutico estrecho

Anticoagulantes orales
Citostáticos
Ciclosporina
Antiarrítmicos
Litio
Hipoglucemiantes orales
Antiepilépticos
Teofilina
Digoxina
Aminoglucósidos

2. Tratamiento con fármacos con un amplio margen terapéutico pero una relación dosis-respuesta de pendiente pronunciada (Tabla III): una pequeña disminución del nivel plasmático puede suponer una pérdida significativa de la eficacia terapéutica.

Tabla III. Fármacos con la curva dosis/respuesta de pendiente elevada

Esteroides
Carbamazepina
Quinidina
Anticonceptivos orales
Rifampicina

3. Tratamiento con fármacos que requieren un estricto control de la dosis, como los antihipertensivos o los anti-diabéticos orales.

4. Tratamiento con fármacos inductores enzimáticos. (Tabla IV).

Tabla IV. Fármacos inductores enzimáticos*

Rifampicina
Fenitoína
Carbamazepina
Fenobarbital
Primidona

* Inductores enzimáticos más potentes

5. Tratamiento con fármacos inhibidores enzimáticos. (Tabla V).

Tabla V. Fármacos inhibidores enzimáticos*

Cimetidina
Ketoconazol
Ciprofloxacino
Eritromicina
Ácido valproico
Isoniazida
Sulfamidas

* Inhibidores enzimáticos más potentes

6. Pacientes en tratamiento con un elevado número de fármacos: hay un aumento importante de las reacciones adversas debidas a IF.

7. Pacientes pasivos, como muchos enfermos psiquiátricos o personas de edad avanzada, los cuales con frecuencia no conocen los motivos por los que están tomando la medicación. Este grupo de pacientes es propenso a recibir tratamiento con muchos fármacos y durante periodos de tiempo prolongados.

8. Pacientes con patologías graves: debido a la enfermedad, han perdido la capacidad fisiológica de compensar las consecuencias de una IF.

Algunos ejemplos de estas patologías son:

- Alteraciones hepáticas.
- Alteraciones renales.
- Alteraciones respiratorias.
- Alteraciones cardiacas.
- Enfermedad de Alzheimer.
- Miastenia gravis.

9. Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: en los enfermos VIH+ existe la necesidad de realizar terapias agresivas, con el fin de tratar varios procesos de forma simultánea. Además, este tipo de pacientes parecen tener una especial sensibilidad a los efectos iatrogénicos, en especial a las reacciones dermatológicas, hematológicas y anafilácticas.

10. Pacientes con toxicomanías: por lo general ingieren una gran variedad de drogas ilícitas, y tienen tendencia a la automedicación o bien a tomar dosis excesivas de los fármacos prescritos. Además suelen ser erráticos en el cumplimiento del tratamiento.

DETECCIÓN PRÁCTICA DE INTERACCIONES

En el Hospital Mutua de Terrassa se ha llevado a cabo un estudio correspondiente a una fase previa en la implantación de un programa de detección y seguimiento de IF en el Hospital, a partir de los resultados obtenidos y en contacto con los servicios médicos correspondientes. El objetivo de este estudio es valorar aquellas IF con consecuencias clínicas relevantes que puedan afectar la evolución de los pacientes de manera significativa.

Las IF se han registrado a partir del Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU), ya que para ello es necesario disponer de información individualizada sobre el tratamiento farmacológico que recibe cada paciente. El Hospital Mutua de Terrassa es un Hospital General universitario de 500 camas. El SDMDU está implantado en todo el centro, con la excepción del Servicio de Urgencias.

Previamente se realizó una búsqueda bibliográfica para determinar aquellas IF que son importantes desde el punto de vista clínico. (2,3,7,8,11,13,14,17-23). En este seguimiento no se tuvieron en cuenta los citostáticos y los antirretrovirales, debido a que no están incluidos en el SDMDU.

Los datos correspondientes a las IF valoradas como clínicamente significativas se introdujeron en el programa informático de dispensación en dosis unitaria *Land Tools*. El programa permite obtener un listado donde consta: nombre del paciente, habitación, número de historia clínica, medicamentos prescritos, dosis, frecuencia, vía, fecha de inicio del tratamiento y fármacos que interaccionan.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo con una duración de tres meses, durante los cuales se registraron diariamente todas las IF detectadas en el tratamiento farmacológico de los pacientes ingresados en el hospital. Los resultados obtenidos fueron recogidos y analizados mediante una hoja de cálculo Excel®, 97.

Durante los tres meses del estudio se detectaron 151 IF diferentes (Anexo 1), descritas en la bibliografía como IF con importancia clínica, lo que implicó en este periodo a un total de 806 pacientes. La proporción de nuevos pacientes ingresados diariamente en el hospital, con una o más IF en el tratamiento prescrito, fue de 14,1 como media.

En la mayor parte de los pacientes (71,3%) se observó una sola IF. En otro grupo de pacientes (20,8%) se encontraron dos IF. Los pacientes con tres IF (5,9%) o más IF (2% con cuatro a ocho IF), representaron sólo un pequeño porcentaje en relación al total de pacientes.

Por especialidades médicas (Fig. 1), el mayor número de IF detectadas corresponde a los servicios de Cardiología (27,9%) y Hematología (23,4%), y a continuación, en una menor proporción, a los servicios de Neurología (12,7%), Psiquiatría (5,3%), Digestivo (5,1%), Medicina Interna (4,3%) y Endocrino (1,4%). También hay que tener en cuenta un grupo de IF que no pueden ser asignadas a un servicio determinado (19,9%), debido a que los fármacos implicados constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista terapéutico.

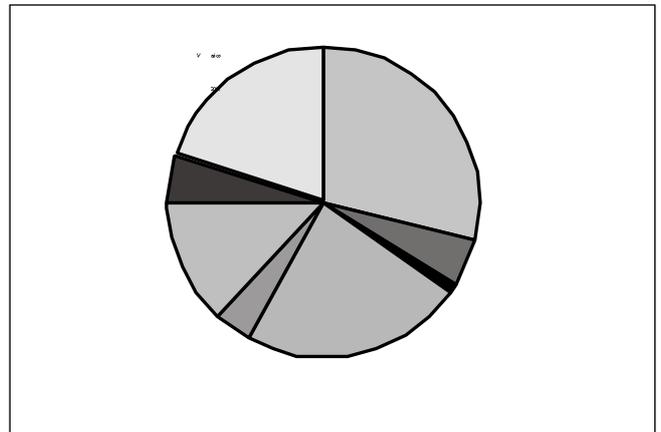


Fig. 1.- Interacciones farmacológicas por servicios médicos.

Las IF observadas en relación a los servicios de Cardiología y Hematología, que son a su vez los que presentan un número más elevado de IF, corresponden mayoritariamente a IF perjudiciales o negativas para los pacientes. En el Servicio de Neurología es donde se presentan con más frecuencia las IF deseadas, es decir, aquellas que tienen un efecto buscado o sinérgico.

Las IF que se han registrado con mayor frecuencia, en relación al total, son las siguientes:

Anexo I:	Interacciones detectadas durante el estudio
<i>Fármaco afectado</i>	<i>Fármacos con los que interacciona</i>
Ácido acetilsalicílico	HBPM ¹ , heparina sódica o cálcica, hipoglucemiantes orales ² , omeprazol, ácido valproico
Acenocumarol	Ácido acetilsalicílico, alopurinol, amiodarona, carbamazepina, ciprofloxacino, claritromicina, digoxina, fenitoína, fluconazol, HBPM ¹ , hierro, hipoglucemiantes orales ² , indometacina, ISRS ³ , levotiroxina, metronidazol, omeprazol, poliestireno, simvastatina, sucralfato, tamoxifeno
Ácido valproico	Lamotrigina
Alopurinol	IECA ⁴ , hidroclorotiazida
Amfotericina B	Corticoides ⁵ , furosemida
Amiodarona	Diltiazem, furosemida, mexiletina, quinidina
β-bloqueantes ⁶	Diltiazem, hipoglucemiantes orales ² , rifampicina
Carbamazepina	Amitriptilina, diltiazem, eritromicina, fenitoína, fenobarbital, hipoglucemiantes orales ² , isoniazida, ISRS ³ , levotiroxina, omeprazol, rifampicina, ácido valproico
Ciclosporina	Alopurinol, amikacina, corticoides ⁵ , diclofenaco, gentamicina
Cimetidina	Amitriptilina, metronidazol
Ciprofloxacino	Antiácidos aluminio-magnesio, ferritina, hierro, sucralfato
Claritromicina	Cisaprida, simvastatina
Digoxina	Amiodarona, β-bloqueantes ⁶ , ciclosporina, claritromicina, diltiazem, fenitoína, furosemida, metoclopramida, nifedipino, poliestireno, quinidina, sucralfato, teofilina, verapamilo
Eritromicina	Amlodipino, cimetidina, cisaprida, nifedipino
Espironolactona	IECA ⁴ , potasio
Fenitoína	Ácido acetilsalicílico, carbamazepina, ciprofloxacino, corticoides ⁵ , fenobarbital, fluconazol, hipoglucemiantes orales ² , ISRS ³ , nutrición enteral, omeprazol, primidona, sucralfato, ácido valproico
Fenobarbital	Lamotrigina, ácido valproico
Fluconazol	Hipoglucemiantes orales ² , midazolam
ISRS ³	Alprazolam, amitriptilina, β-bloqueantes ⁶ , clorpromazina, dextrometorfano, diazepam, haloperidol, imipramina, midazolam, tioridazina
Furosemida	Amikacina, corticoides ⁵ , gentamicina, poliestireno, quinidina
Hidroclorotiazida	Corticoides ⁵
Itraconazol	Amlodipino
Levodopa + carbidopa	Tioridazina
Levotiroxina	Poliestireno
Litio	Haloperidol, levomepromazina
Metoclopramida	Clorpromazina, tietilperazina, tioridazina
Omeprazol	Diazepam
Paracetamol	Etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina
Teofilina	Carbamazepina, ciprofloxacino, claritromicina, fluconazol
Vancomicina	Amikacina

1. HBPM = heparina de bajo peso molecular: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, tedelparina.

2. Hipoglucemiantes orales: glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida, tolbutamida.

3. ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

4. IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: captopril, enalapril, fosinopril.

5. Corticoides: dexametasona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona.

6. β-bloqueantes: atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, propranolol, sotalol.

—digoxina/furosemida (16,11%): riesgo de toxicidad digitálica (hipokalemia).

—furosemida/corticoide (13,78%): hipokalemia.

—AAS/heparina de bajo peso molecular (7,96%): complicaciones hemorrágicas.

—amiodarona/furosemida (6,25%): riesgo de arritmias (hipokalemia).

—omeprazol/diazepam (5,01%): riesgo de toxicidad por diazepam.

—fenitoína/corticoide (4,44%): pérdida de eficacia del corticoide.

—AAS/antidiabético oral (4,29%): potenciación del efecto hipoglucemiante.

— β -bloqueante/diltiazem (2,25%): riesgo de bradicardia y bloqueo cardiaco.

—carbamazepina/omeprazol (2,10%): riesgo de toxicidad por carbamazepina.

—acenocumarol/omeprazol (2,09%): complicaciones hemorrágicas.

—acenocumarol / antidiabético oral (2,02%): potenciación del efecto hipoglucemiante.

Estas IF suponen efectos perjudiciales o no deseados para los pacientes. Todas ellas tienen un mecanismo farmacocinético, con la excepción de la IF entre los β -bloqueantes y el diltiazem, que es de tipo farmacodinámico.

El número de fármacos prescritos a los pacientes del estudio durante su estancia en el hospital es muy variable, ya que oscila entre 2 y 20, con la distribución que puede observarse en la figura 2. La media corresponde a 7,8 medicamentos por paciente.

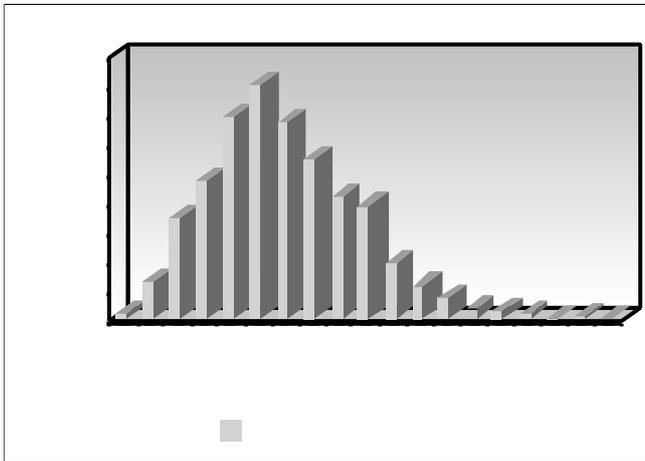


Fig. 2.- Número de medicamentos por paciente.

ACTUACIÓN ANTE LAS INTERACCIONES

El primer paso en el manejo de las IF es ser consciente de que los pacientes están en tratamiento con fármacos que potencialmente interactúan entre sí. Por tanto, en primer lugar hay que tener en cuenta cuando se prescribe

un nuevo fármaco, cuáles son los medicamentos que el paciente ya está tomando. A continuación, es necesario valorar la importancia clínica de cada posible IF, así como identificar a los pacientes de riesgo (1,6).

Una vez detectadas las IF, hay varias acciones que pueden llevarse a cabo con el objetivo de minimizar los posibles efectos adversos derivados de las mismas (6):

1. *Evitar la combinación de los fármacos*: si el riesgo potencial con la adición del nuevo fármaco supera al beneficio esperado, debe considerarse la elección de un fármaco alternativo.

2. *Ajustar la dosis*: si la consecuencia de la IF es aumentar o reducir el efecto de un fármaco, se puede compensar mediante la modificación de la dosis de uno o ambos fármacos que presentan esta IF. También puede ser necesario un ajuste de dosis cuando se inicia o se finaliza un tratamiento con el fármaco que interacciona.

3. *Monitorizar el tratamiento farmacológico*: la necesidad de proceder a la monitorización del tratamiento depende de varios factores, como las características del paciente, la patología de base o la relevancia clínica de la IF.

Esta monitorización consiste en:

—Observación clínica del paciente con el fin de detectar posibles efectos adversos.

—Medida de los niveles plasmáticos de los fármacos.

—Medida de los marcadores de las IF.

4. *Continuar con el mismo tratamiento farmacológico*: cuando la IF no es clínicamente relevante, o los dos fármacos que interactúan suponen la mejor terapia posible para una determinada patología, o bien no existe una alternativa terapéutica, el paciente debe seguir con la misma medicación.

COMENTARIO

Aunque no todas las IF son clínicamente significativas, es importante permanecer atentos para detectar aquéllas que sí lo sean. Es imposible recordar todas las IF relevantes descritas, pero el conocimiento de los principales tipos de fármacos que se encuentran con mayor frecuencia implicados en las IF puede actuar como un sistema de alerta en la prescripción de la terapia farmacológica. También es importante tener en cuenta que hay varios grupos de población, como los niños, los ancianos o los enfermos críticos, especialmente susceptibles a las IF.

Algunos de los métodos que permiten reducir los riesgos asociados a las IF y mejorar así la relación riesgo/beneficio terapéutico son, entre otros, la reducción del número de fármacos administrados, evitar la polimedición innecesaria, la selección de fármacos alternativos con bajo potencial de IF, una pauta de dosificación adecuada y ajustada a las características del paciente, la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de los fármacos en aquéllos que sea posible, y la observación clínica constante a fin de detectar las consecuencias de una IF con la mayor rapidez posible.

Por otra parte, es también útil establecer el mecanismo de las IF, no sólo para prevenir la toxicidad de los fármacos o los posibles efectos adversos derivados de la IF, sino para poder establecer en cada caso el tratamiento corrector adecuado. No obstante, existe un pequeño grupo de IF en el que el mecanismo no es conocido o bien tienen lugar a través de más de un mecanismo (5,6,7,11,19).

En general, casi siempre pueden prevenirse las manifestaciones adversas de una IF, lo cual aumenta la importancia de identificar a los pacientes de riesgo. Pero la prevención no resulta fácil, si se tiene en cuenta el elevado número de IF potenciales y las posibles combinaciones de medicamentos en un paciente sometido a tratamiento con múltiples fármacos. Además, la prevención se complica aún más debido a los factores relacionados tanto con el paciente como con la administración del fármaco, y que ya han sido descritos anteriormente.

En la actualidad, y debido al constante aumento del arsenal terapéutico disponible, la posibilidad de que aparezcan IF en el curso de un tratamiento es cada vez

mayor. Mediante el conocimiento de los fármacos y de las IF potenciales, el farmacéutico puede desarrollar un papel fundamental en la prevención de efectos adversos graves derivados de las mismas.

Por tanto, sería deseable que el Servicio de Farmacia, en colaboración con los clínicos y el equipo de enfermería, estableciese un programa de detección y registro de las IF adversas, y un sistema de recogida de datos de todo lo relacionado con las IF que tuviesen lugar en el hospital: fármacos administrados, niveles plasmáticos obtenidos, consecuencias clínicas, tratamiento corrector instaurado, etc.

Finalmente, hay que destacar la importancia de notificar a los organismos sanitarios correspondientes, todas las sospechas de IF que impliquen a fármacos de reciente aparición, así como las IF serias referentes a fármacos de uso ya establecido, a fin de que la información disponible sobre las IF tenga la máxima difusión posible, y contribuya de este modo a minimizar el impacto de sus efectos adversos sobre los pacientes, lo que constituye sin lugar a dudas un aspecto de creciente importancia y de la máxima actualidad en la terapéutica farmacológica moderna.

Bibliografía

1. Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. What you need to know before writing prescriptions. *Postgrad Med J* 1999; 105: 193-222.
2. García B, Barnés M^T, Gómez J, Bermejo T, Torrecilla A. Interacciones medicamentosas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm Hosp* 1996; 20: 207-24.
3. Mangues MA. Interacciones farmacocinéticas. Colegio de Farmacéuticos de Barcelona. *Circular Farmacéutica* 1995; 10: 59-63.
4. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1524-8.
5. Romac DR, Albertson TE. Intensive care unit complications. Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; 20: 385-99.
6. Drug interactions in general practice. *MeReC Bulletin. National Prescribing Centre* 1999; 10: 13-6.
7. Cuenca Boy R. Interacciones farmacológicas. *Farm Clin* 1997; 14: 664-74.
8. Alós Almiñana M, Quintana Gallego E. Interacciones farmacocinéticas de los nuevos antiepilépticos. *Farmacéutico Hospitales* 1997; 79: 16-9.
9. Barnés Romero MT, Jiménez Nacher I, Carrillo de Albornoz ML. Interacciones de los nuevos fármacos antirretrovirales. *Farmacéutico Hospitales* 1997; 79: 29-35.
10. Manual de interacciones de los medicamentos, 3^a edición. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1989.
11. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P-450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 403-16.
12. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 347-55.
13. Landrum Michalets E. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
14. Anderson G. Drug interactions. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 554-63.
15. Tanaka E, Hisawa S. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P-450 system. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 7-16.
16. Drug Interactions. *Med Letter* 1999; 41: 61-2.
17. García E, Bécares FJ, Bermejo T. Citocromo P-450: bases metabólicas de las interacciones farmacológicas y su importancia clínica. *Farmacéutico Hospitales* 1997; 79: 46-50.
18. García Díaz B, Puente García M, Hidalgo Correas FJ, García Lacalle C. Programa de interacciones farmacológicas en un hospital. *Farmacéutico Hospitales* 1997; 79: 9-13.
19. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 87-92.
20. Carrasco JM^a, Garrote F. Síndrome serotoninérgico por interacción farmacológica. *Farmacéutico Hospitales* 1997; 79: 22-8.
21. Ciraulo D, et al. *Drug Interactions in Psychiatry*, 2^a edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
22. Codina C, et al. *Manual de Interacciones Farmacológicas*. Barcelona: DOYMA. Scientific Medical Communications; 1998.
23. Jiménez Torres NV, et al. *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica*, 1^a edición. Valencia: Fundación para el desarrollo clínico de la farmacia, 1997.