

## ORIGINALES BREVES

# Interacciones farmacológicas en tratamientos crónicos: medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural

A. Calvet<sup>a</sup>, M. Díez de Ulzurrun<sup>a</sup>, M.T. Pérez<sup>b</sup> y J. Esteras<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Área Básica de Salud Garraf Rural. <sup>b</sup>Dirección de Atención Primaria Alt Penedès-Garraf.

**Objetivo.** Identificar las interacciones farmacológicas de relevancia clínica (IFRC) existentes en las tarjetas de autorización de medicación (TAM) de crónicos y establecer estrategias para minimizar su aparición.

**Diseño.** Estudio descriptivo, transversal.

**Emplazamiento.** Centro rural de atención primaria.

**Pacientes.** Muestra aleatoria de 626 TAM de un total de 1.306.

**Mediciones y resultados principales.** En diciembre de 1998 de cada TAM con más de un tratamiento farmacológico se recogió: edad, sexo, número de fármacos, valor intrínseco (VIF), fármacos prescritos, dosis diaria e interacciones farmacológicas (IF), clasificadas en leves y de relevancia clínica según Hansten (1996). Análisis estadístico: Mantel-Haenszel ( $\alpha = 0,05$ ). La edad media de los pacientes fue de 69,1 años (IC del 95%  $\pm 1,2$ ). La media del número de fármacos por TAM fue de 4 (IC del 95%  $\pm 0,2$ ). Se identificaron 341 IF que afectaron a 197 pacientes (31,5%; IC del 95%  $\pm 3,6\%$ ). Un 24,9% (IC del 95%  $\pm 4,5\%$ ) fueron IFRC, detectadas en el 11,7% (IC del 95%  $\pm 2,5\%$ ) de las TAM. La existencia de IF se relacionó con el número de fármacos prescritos a cada paciente ( $p < 0,01$ ). Hubo 26 IF con fármacos de VIF bajo (7,6%; IC del 95%  $\pm 2,8\%$ ). Pueden prevenirse el 74,1% (IC del 95%  $\pm 9,3\%$ ) del total de IFRC mediante recomendaciones sencillas y un 25,9% (IC del 95%  $\pm 9,3\%$ ) restante con la monitorización y seguimiento de los pacientes.

**Conclusiones.** Es importante identificar los medicamentos más comúnmente implicados en las IFRC para establecer medidas correctoras que permitan minimizar los riesgos derivados de la polimedición. Cuatro mensajes educativos permiten prevenir más del 60% de las IFRC detectadas.

**Palabras clave:** Interacciones farmacológicas. Tratamiento crónico. Polimedición.

## CORRECTIVE MEASURES IN A RURAL HEALTH DISTRICT TO PREVENT PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS IN CHRONIC TREATMENTS

**Objectives.** To identify the pharmacological interactions of clinical relevance (PICR) in the medication authorisation cards (MAC) of the chronically ill and to establish strategies to minimise their appearance.

**Design.** Cross-sectional descriptive study.

**Setting.** Rural primary care centre.

**Patients.** Random sample of 626 MAC out of a total of 1306.

**Measurements and main results.** In December 1998, the following was gathered for every MAC with more than one drug treatment: age, sex, number of drugs, intrinsic value, drugs prescribed, daily dose and pharmacological interactions (PI), classified (using the scale of Hansten 1996) into light and clinically relevant. Statistical analysis: Mantel-Haenszel ( $\alpha = 0.05$ ). Patients' mean age was 69.1 (95% CI,  $\pm 1.2$ ). Mean number of drugs per MAC was 4 (95% CI,  $\pm 0.2$ ). 341 PI affecting 197 patients (31.5%, 95% CI,  $\pm 3.6$ ) were identified. 24.9% (95% CI,  $\pm 4.5$ ) were PICR, detected in 11.7% (95% CI,  $\pm 2.5$ ) of the MAC. The existence of PI was related to the number of drugs prescribed to each patient ( $p < 0.01$ ). There were 26 PI with drugs of low intrinsic value (7.6%; 95% CI,  $\pm 2.8$ ). 74.1% (95% CI,  $\pm 9.3$ ) of the total PICR could be avoided by simple recommendations; and the remaining 25.9% (95% CI,  $\pm 9.3$ ) by monitoring and follow-up of patients.

**Conclusions.** It is important to identify the medications most commonly involved in the PICR so as to establish corrective measures to minimise the risks arising from multiple medication. Four educational messages advise on over 60% of the PICR detected.

**Key words:** Pharmacological interactions. Chronic treatment. Multiple medication.

(Aten Primaria 2001; 27: 33-37)

Correspondencia: Mireia Díez de Ulzurrun Pausas.  
C/ Santa Magdalena, 5, 1.º, 1.ª. 08720 Vilafranca del Penedès (Barcelona).

Manuscrito aceptado para su publicación el 24-VII-2000.

## Introducción

Actualmente la esperanza de vida se sitúa alrededor de 80 años en mujeres y 74 años en varones, siendo un importante indicador del envejecimiento de la población. Además, el paciente de edad avanzada es el que presenta mayor mortalidad y morbilidad, lo que genera más ingresos hospitalarios, estancias prolongadas y mayor número de visitas al médico de cabecera. Lógicamente, también es el colectivo que recibe más tratamientos farmacológicos, siendo el médico de atención primaria el que con mayor frecuencia ha de asumir su prescripción en forma de tratamientos crónicos. Además, la multiplicidad de patologías concomitantes que presenta este colectivo condiciona la prescripción de tratamientos combinados, muchas veces prescritos por diferentes especialistas, con el riesgo de presentación de interacciones farmacológicas (IF) que ello conlleva.

Es ampliamente conocido que la respuesta a los fármacos en ancianos es diferente que en otros grupos de edad debido a factores socioculturales, pluripatología y cambios biológicos. Así, el trastorno cognitivo, la soledad y la disminución de la capacidad intelectual influyen en el incumplimiento de las pautas terapéuticas, y la frecuente automedicación facilitan la presentación de IF. Simultáneamente, con el envejecimiento el organismo experimenta modificaciones fisiológicas que condicionan una diferente distribución y eliminación de los fármacos en el organismo en este grupo de edad<sup>1,2</sup>.

Las IF se definen como la presentación de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico, de intensidad variable a la habitual o a la prevista, como

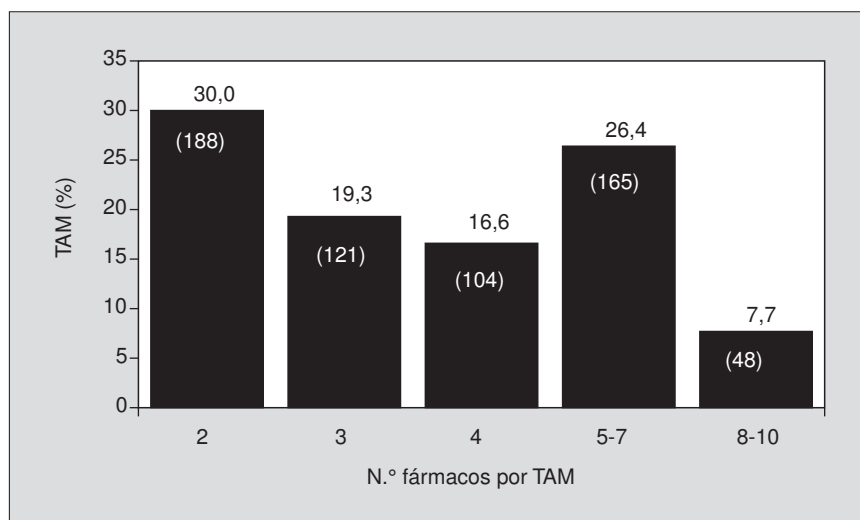


Figura 1. Distribución porcentual del número de fármacos por tarjeta de medicación crónica (TAM).

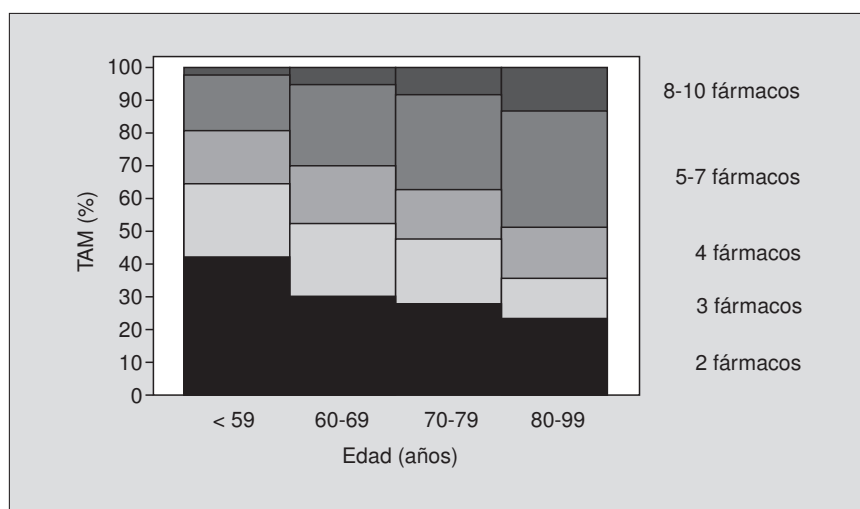


Figura 2. Distribución porcentual del número de fármacos por tarjeta de medicación crónica en función de la edad del paciente.

consecuencia de la presencia o acción simultánea de un fármaco sobre otro<sup>3</sup>.

Debido al gran impacto de las IF en atención primaria, por su frecuencia y por la morbilidad que conllevan a expensas de tratamientos crónicos, se planteó la realización de este estudio con el objetivo de: identificar las IF de relevancia clínica (IFRC) existentes en las tarjetas de autorización de medicación (TAM) de crónicos y establecer estrategias para minimizar su presentación y los posibles efectos adversos que se derivan.

## Material y métodos

El estudio se realizó en 4 unidades básicas asistenciales del Área Básica de Salud (ABS) Garraf Rural, ubicada en la Dirección de Atención Primaria Alt Penedès-Garraf de la Subdivisión Costa de Ponent-Tarragona-Tortosa.

El ABS tiene una población adscrita de 29.901 habitantes según el padrón de 1996, formado por los centros de atención primaria de Sant Pere de Ribes, Les Roquetes, Olivella, Canyelles, Cubelles y Cunit. La población mayor de 65 años supone un 11,37%, con un índice de envejecimiento del 65%.

Se realizó un estudio descriptivo transversal durante el mes de diciembre de 1998,

utilizando como unidad de análisis las TAM con más de un tratamiento farmacológico. Los datos fueron recogidos a partir del programa informatizado de tarjetas de crónicos, programa receta de la semFYC. Todos los pacientes de cualquier edad con medicación crónica están registrados dentro de este programa informático agrupados por su médico correspondiente, donde se recogen los datos de filiación del paciente, los fármacos prescritos y el número de recetas suficientes para 2 meses de tratamiento. Como máximo se introducen 10 fármacos en cada TAM.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se fijó una precisión del 4% y un riesgo del 5%, obteniéndose una muestra aleatoria de 626 TAM de un total de 1.306. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, número de especialidades farmacéuticas, fármacos prescritos, valor intrínseco farmacológico (VIF), dosis diaria e IF.

Las IF se categorizan en leves y IFRC (moderadas y graves), según Hansten (1996)<sup>4</sup>. Los tratamientos farmacológicos se clasificaron en función de la Clasificación Anatómico-Terapéutica (ATC) de la European Pharmaceutical Market Research Association (EPHMA)<sup>5</sup>.

Los datos se procesaron mediante el test estadístico de la ji-cuadrado, Mantel-Haenszel y el análisis de la variancia para detectar asociación entre variables, fijando un nivel de significación estadística del 5%.

## Resultados

De las 626 TAM revisadas, la edad media de los pacientes fue de 69,1 años (IC del 95%  $\pm$  1,2 años), un 60,2% fueron mujeres (IC del 95%  $\pm$  3,8%) y un 39,8%, varones (IC del 95%  $\pm$  3,8%).

La media de prescripción por cada TAM fue de 4 fármacos (IC del 95%  $\pm$  0,2) (fig. 1). Al valorar la distribución del número de fármacos por TAM en función de la edad del paciente, se observó que en menores de 59 años predominaba la presencia de 2 fármacos por TAM, mientras que a medida que aumenta la edad también lo hacía la cantidad de medicación de cada TAM (fig. 2).

Se identificaron 341 IF que afectaron a 197 pacientes (31,5%  $\pm$  3,6%), de las cuales un 24,9% (IC del 95%  $\pm$  4,5%) fueron IFRC detectadas en el 11% (IC del 95%  $\pm$  2,4) de las TAM y el 75,1% (IC del 95%  $\pm$  4,5%) fueron IF leves (fig. 3). El número de IF se incrementó al aumentar el número de fármacos por TAM; así, aproximadamente un 50% de IF se detectaron en TAM con 5-7 fármacos. De forma similar, se observó que a más fármacos por TAM aumentaba la probabili-

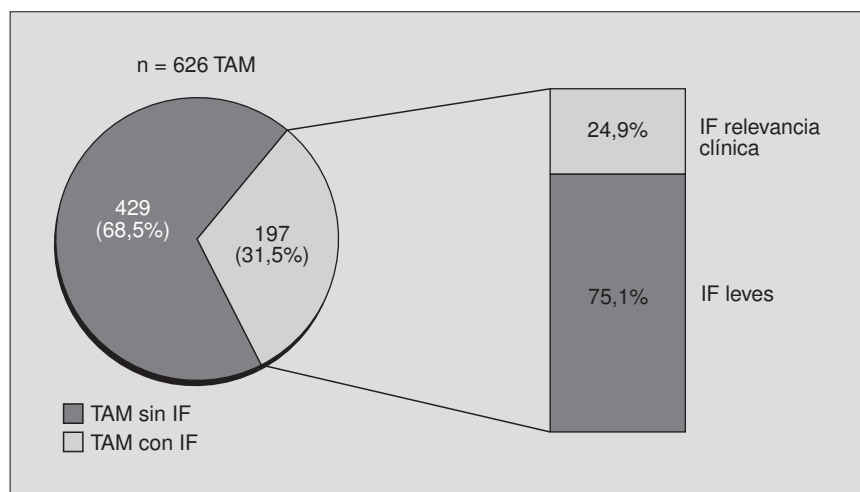


Figura 3. Distribución de las tarjetas de medicación crónica en función de la existencia de interacciones farmacológicas (IF).

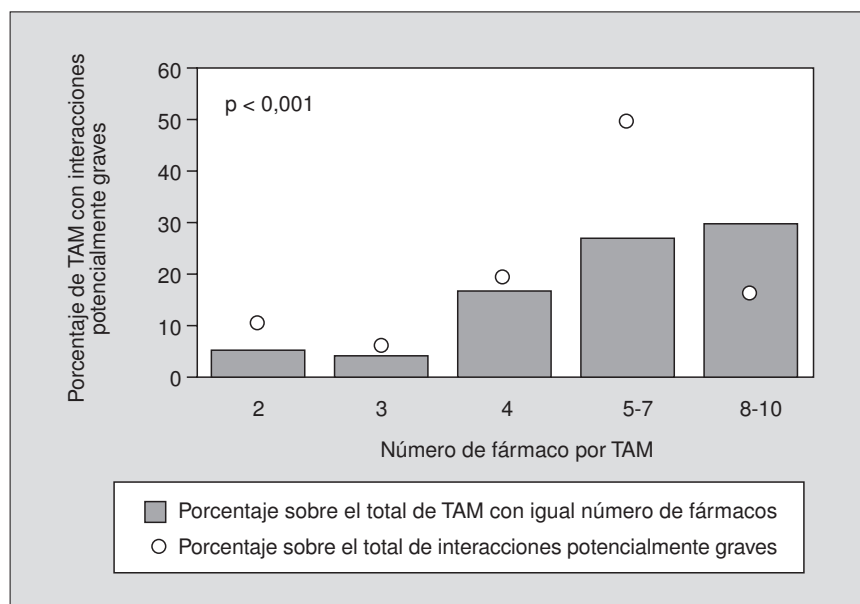


Figura 4. Distribución porcentual del número de tarjetas de medicación crónica con interacciones farmacológicas graves en función del número de fármacos.

TABLA 1. Correlación entre las interacciones farmacológicas y el número de fármacos, edad y sexo de los pacientes

Variables independientes	Coefficiente de Pearson	p
Edad	0,094	0,009
Sexo	0,012	NS
N.º de fármacos	0,423	< 0,001
N.º de fármacos ajustado por edad	0,306	< 0,001

dad de aparición de IFRC, obteniéndose el 50% del total de interacciones potencialmente graves en TAM con 5-7 fármacos (fig. 4).

No hubo correlación entre las IF con la edad y el sexo de los pacientes, pero sí con el número de fármacos ( $p < 0,01$ ). Esta correlación se mantuvo al

ajustar por la edad (tabla 1), pasando del 2,7% (IC del 95%  $\pm$  1,3%) de IFRC en pacientes con 2 fármacos al 31,2% (IC del 95%  $\pm$  3,6%) cuando recibieron más de 8 fármacos. Hubo 26 IF con fármacos de VIF bajo (7,6%; IC del 95%  $\pm$  2,8%), todas ellas causadas por antiinflamatorios no esteroides (AINE) tópicos. Las 85 IFRC detectadas en el estudio fueron las siguientes:

- Digoxina con diurético en el 33% (IC del 95%  $\pm$  9,9%) por el riesgo de hipokalemia.
- Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con AINE sistémico en el 21,1% (IC del 95%  $\pm$  8,6%) por el antagonismo del efecto hipotensor y aumento del riesgo de fallo renal.
- AINE sistémico con bloqueador beta en un 17,7% (IC del 95%  $\pm$  8,1%) por el antagonismo también del efecto hipotensor.
- IECA con potasio o con diurético ahorrador de potasio en el 8,2% (IC del 95%  $\pm$  6,7%) por el riesgo de hiperkalemia.
- Digoxina con verapamilo o diltiazem en un 4,7% (IC del 95%  $\pm$  4,4%) por el riesgo de bloqueo auriculoventricular y bradicardia.
- El 15,3% (IC del 95%  $\pm$  7,6%) restante de las IFRC lo constituyen los grupos formados por: sulfonilurea con bloqueador beta sólo en 3 casos; litio con fluoxetina, carbamacepina con hormona tiroidea, y bloqueador beta con antagonista del calcio cada uno de ellos en 2 casos; sulfonilurea con clofibrato, amiodarona con diltiazem, carbamacepina con diltiazem y metotrexato con AINE, todos solamente en un caso.

## Discusión

Los resultados del estudio confirman que se debe ser cauto en la prescripción de tratamientos crónicos debido a la presentación de IF relevantes. De forma similar a la descrita por otros autores<sup>6,7</sup>, hay una población mayoritariamente femenina (1,5:1), de 69 años de media, coincidiendo con la distribución poblacional del municipio. Aunque en el estudio se han detectado 341 IF, representando un 31,5% de las TAM, las IFRC sólo corresponden al 24,9% del total de las IF. Realmente, sería suficiente revisar o tener en cuenta únicamente estas últimas.

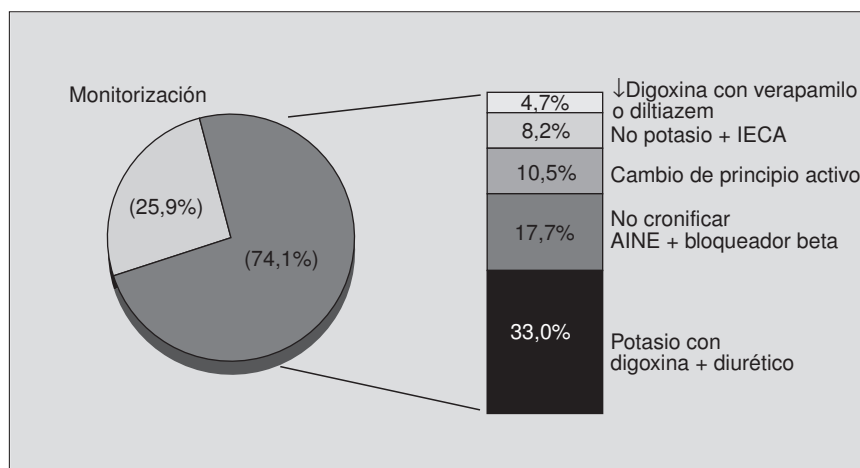


Figura 5. Medidas correctoras que permiten prevenir las interacciones farmacológicas de relevancia clínica.

En la bibliografía se observa que la media de prescripción por TAM no difiere de un estudio a otro, desde 3 fármacos en el mejor de los casos a 4 como en el presente, aumentando el número de fármacos a medida que lo hace la edad de los pacientes<sup>6-11</sup>. Esto podría ser debido a que con la edad también aumenta el número de patologías crónicas que requieren medicación.

Del total de IF detectadas, el porcentaje de IFRC identificado es de un 14% inferior al descrito por Arroyo et al (38%)<sup>10</sup> y Comet et al (40%)<sup>11</sup>, aunque presenten una media de prescripción farmacológica por persona similar. Esta diferencia podría estar causada por la utilización de diferentes fuentes bibliográficas para clasificar las IF.

Se debería prestar especial atención con los pacientes en tratamiento con más de 4 fármacos simultáneamente, ya que a más fármacos en cada TAM va aumentando la probabilidad de presentación de IF, tanto leves como graves, tal y como cabría esperar, observando que aproximadamente la mitad de estas IF recaen en personas medicadas con 5-7 fármacos. Como ya es sabido, la población expuesta a la polimedicación son las personas de edad avanzada que, por tanto, son más susceptibles a la presentación de IF, constituyendo un riesgo para su salud; de ahí la importancia de tener en cuenta el número de fármacos por TAM, que permitirá disminuir la morbilidad<sup>12</sup> y los costes económicos que se derivan. Se observa que los fármacos con VI bajo no están exentos de IF, aunque

todas ellas eran con tratamiento tóxico siendo mucho menor la absorción del medicamento y por lo tanto sin consecuencias clínicas. No obstante, en las patologías en que se utilizan pueden tener un efecto disuasivo en aquellas personas que creen que no mejora su enfermedad si no reciben tratamiento farmacológico; en algunos casos puede condicionar que estos fármacos continúen formando parte del formulario de muchos médicos. Todo esto demuestra la importancia de la educación sanitaria de la población.

Los fármacos más implicados en las IFRC fueron antihipertensivos, digoxina (como en otros estudios)<sup>6,9,11</sup> y AINE. El estudio ha permitido identificar una utilización crónica de AINE más elevada de lo que sería deseable, aunque la tendencia del ABS es la de reducir su uso cuando no existe un componente inflamatorio, aumentando el uso de analgésicos como paracetamol, pirazolonas... Esta analgesia presenta menos morbilidad y a la vez está más indicada para el tipo de patología de dolor crónico que presenta este tipo de población<sup>13</sup>.

En el estudio se ha podido evidenciar que pueden prevenirse un 100% de las IFRC mediante:

- La valoración de la necesidad de añadir potasio en tratamiento con digoxina y diurético en el 33% (IC del 95%  $\pm$  9,9%).
- La no cronificación de tratamiento con AINE sistémico en pacientes que reciben tratamiento con bloqueador beta en el 17,7% (IC del 95%  $\pm$  8,1%).

– El cambio del principio activo en el 10,5% (IC del 95%  $\pm$  6,5%) en los casos de asociación de: sulfonilurea + bloqueador beta, bloqueador beta + antagonista del calcio, litio + fluoxetina, carbamacepina + diltiazem, metotrexato + AINE.

– La no administración de potasio en pacientes con predisposición a la hiperkalemia que reciben un IECA en el 8,2% (IC del 95%  $\pm$  6,7%).

– La disminución de la dosis de digoxina si se administra junto con verapamilo o diltiazem en un 4,7% (IC del 95%  $\pm$  4,4%).

– En el 25,9% (IC del 95%  $\pm$  9,3%) restante se consigue minimizar la posible presentación de IF mediante la monitorización y seguimiento de los pacientes que reciben la asociación: IECA + AINE, carbamacepina + tiroxina, sulfonilurea + clofibrato, amiodarona + diltiazem (fig. 5).

Por lo tanto se han podido establecer estrategias no sólo para minimizar las IFRC, sino para evitar un 100% de ellas. Se es consciente de que en la consulta diaria, dada la disponibilidad de un tiempo mínimo en cada visita, la gran demanda en la mayoría de los centros de atención primaria y, por otra parte, la escasa formación de muchos profesionales en este tema sería una utopía evitar el 100% de las IFRC. No obstante, los resultados evidencian que se puede prevenir más del 60% de las IFRC, simplemente con 4 mensajes de educación sencillos aplicables a la práctica diaria:

1. Valorar la necesidad de añadir potasio en tratamientos con digoxina y diurético para evitar la toxicidad de la digoxina si se produce hipokalemia.
2. No cronificar el tratamiento con AINE en pacientes que reciben tratamiento con bloqueador beta porque antagonizan el efecto hipotensor.
3. No administrar potasio en pacientes con predisposición a la hiperkalemia (función renal alterada, dietas ricas en potasio, diabetes mellitus severa, ancianos, dieta hipocalórica con suplemento proteico...) que reciban tratamiento con IECA.
4. Disminuir la dosis de digoxina si se administra junto con verapamilo o diltiazem por riesgo de bloqueo auriculoventricular y bradicardia.

Podemos concluir con la necesidad de identificar precozmente las IFRC en pacientes con TAM crónica para es-

tablecer medidas correctoras que permitan minimizar los riesgos derivados de la polimedicación.

## Bibliografía

1. Vargas E, García M. Principios generales de utilización de medicamentos. En: Ribera JM, Cruz AJ, editores. Geriatria en atención primaria (2.ª ed.). Barcelona: Uriach & Cia, 1997; 35-53.
2. Seymour RM, Routledge A. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs & Aging* 1998; 12 (6): 485-494.
3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana (2.ª ed.). Barcelona: Masson-Salvat, 1992; 113-117.
4. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions monographs. *Applied Therapeutics*, 1996.
5. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. Oslo: WHO, 1998.
6. Lobato F, Portillo J, Pérez A, García A, García MA, Morilla JC. Detección de interacciones medicamentosas en pacientes crónicos mediante un programa informático. Utilidad práctica en un centro de salud. *Aten Primaria* 1997; 19: 138-141.
7. Castillo P, García L, Barrios M, De Pablo F, Villar C, De la Cuesta A. Análisis de la prescripción repetida para tratamientos crónicos en un centro de salud. *Aten Primaria* 1995; 16: 526-530.
8. Mata M, Avellana E, Davins J, Calvet S, Hortelano MA, Martín A. Mejora continua de la calidad de la prescripción crónica en un centro de atención primaria: seguimiento de 5 años. *Aten Primaria* 1994; 13: 172-176.
9. Anastasio GD, Cornell KO, Menscer D. Drug interactions: keeping it straight. *Am Fam Physician* 1997; 56 (3): 883-894.
10. Arroyo MP, Cortés F, Cariñanos J, Sáenz JJ. La cartilla de largo tratamiento, instrumento de evaluación de los tratamientos prolongados. *Aten Primaria* 1992; 9: 493-495.
11. Comet D, Casajuana J, Bordas JM, Fuentes MA, Arnáiz JA, Núñez B et al. Interacciones farmacológicas en la prescripción crónica. *Aten Primaria* 1997; 20: 71-74.
12. Alonso FA, Anzola B, Arratibel J, Gancedo Z. ¿Quién prescribe? Origen y adecuación de las prescripciones crónicas incluidas en un programa informatizado de largos tratamientos en un centro de salud. *Aten Primaria* 1993; 12: 465-468.
13. Crowther NR, Holbrook AM, Kenwright R, Kenwright M. Drug interactions among commonly used medications. *Can Fam Physician* 1997; 43: 1972-1981.