



ORIGINAL

Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados

C. Iniesta-Navalón^{a,*}, E. Urbíeta-Sanz^a y J.J. Gascón-Cánovas^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^b Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Universidad de Murcia, Murcia, España

Recibido el 23 de diciembre de 2010; aceptado el 2 de abril de 2011

Disponible en Internet el 2 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Interacciones medicamentosas;
Polimedicado;
Anciano;
Pluripatológico;
Comorbilidad

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes asociadas al tratamiento crónico de pacientes mayores de 64 años que ingresan en el hospital, así como los factores asociados a una mayor presencia de éstas.

Sujetos y método: Estudio observacional y transversal realizado en un hospital de referencia de área. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 64 años que ingresaron en el hospital durante el último trimestre de 2009. Se identificaron las interacciones y su nivel potencial de relevancia clínica mediante la base de datos de interacciones BOT del Consejo General del Colegio de Farmacéuticos. Para identificar las variables asociadas a una mayor prevalencia de interacciones medicamentosas se realizaron análisis de correlaciones y de regresión lineal univariable y análisis de regresión logística uni y multivariable mediante el paquete estadístico SPSS, versión 15.0.

Resultados: Se incluyeron 382 pacientes, con una edad media de 77,7 años. El 45,3% de los pacientes fueron pluripatológicos y el 78,8% tomaban 5 o más medicamentos. Las combinaciones por pares supusieron 272 interacciones clínicamente relevantes que corresponden a 159 (41,6%) pacientes. Siete grupos farmacológicos fueron responsables del 80,6% de las interacciones medicamentosas. Las variables con asociación estadísticamente significativa a la presencia de interacciones fueron: polimedición, presencia de insuficiencia respiratoria, estar en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), antagonistas de la vitamina K, diuréticos o antiagregantes.

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de interacciones medicamentosas relevantes en pacientes ingresados de edad avanzada. Dado que éstas son una causa reconocible y por tanto prevenible de eventos adversos, pueden establecerse estrategias para su detección y actuaciones consecuentes, especialmente en pacientes de alto riesgo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carles.iniesta@carm.es (C. Iniesta-Navalón).

KEYWORDS

Drug interactions;
Polypharmacy;
Elderly;
Multimorbidity;
Comorbidity

Analysis of the drug interactions associated to domiciliary drug therapy in elderly hospitalized patients**Abstract**

Objective: To determine the prevalence of potentially relevant drug-drug interactions associated with chronic treatment of elderly patients over 64-years of age on hospital admission and the factors associated with an increased presence of these.

Subjects and methods: Cross-sectional observational study in a hospital referral area. All patients aged 65 or over admitted to the hospital in the last three months in 2009 were included. Based on the drug database of the General Council of Colleges of Pharmacy (BOT), drug-drug interactions and their potential clinical relevance were identified. To identify the variables associated with a higher prevalence of drug-drug interactions, analyses of correlation and of univariable linear regression and uni-and multivariable logistic regression analyses were performed using the SPSS, version 15.0.

Results: We analyzed the drug prescription data of 382 patients, whose mean age was 7.7 years. A total of 45.3% of patients had comorbidities and 78.8% had taken 5 or more drugs. We identified 272 clinically relevant drug-drug interactions that involved 159 patients (41.6%). Seven pharmacological groups accounted for 80.6% of the drug-drug interactions. The variables that had a statistically significant association to a higher prevalence of relevant interactions were polypharmacy, respiratory insufficiency, and treatment with proton-pump inhibitors, vitamin K antagonists, diuretics or anti-platelet drugs.

Conclusions: A high prevalence of relevant drug-drug interactions was found in elderly hospitalized patients. Our findings suggest that prevention strategies should be implemented to avoid their associated adverse events, especially in high risk populations.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las interacciones medicamentosas (IM) son uno de los problemas relacionados con la medicación más complejo entre los que son causa frecuente de acontecimientos adversos asociados a medicamentos. El estudio APEAS¹ constató que casi un 5% de los acontecimientos adversos registrados en el ámbito de Atención Primaria de salud son causados por interacciones medicamentosas. Por otra parte, la prevalencia de ingresos hospitalarios como consecuencia de acontecimientos adversos asociados a medicamentos es del 6,7%² siendo conocido que alrededor del 60% son prevenibles^{2,3}.

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de interacción medicamentosa debido a factores asociados al paciente, a la prescripción, o a la dificultad de comunicación entre profesionales sanitarios y pacientes⁴. Existen datos que establecen que un 4,8% de los ingresos hospitalarios en mayores de 65 años está relacionado con interacciones medicamentosas⁵. Entre los factores de riesgo asociados a su aparición destacan la polimedication y pluripatología⁶ circunstancias habitualmente presentes en este grupo de población. Otros factores como la variabilidad interindividual, la fragilidad y la reducción de la homeostasis incrementan la complejidad de manejo de las interacciones medicamentosas en los ancianos⁴.

A pesar de la elevada prevalencia de interacciones medicamentosas hay que señalar, que en muchas ocasiones los eventos adversos asociados a interacciones en pacientes de edad avanzada representan un problema prevenible⁴. Sin embargo, nos encontramos con una gran variabilidad en la bibliografía en cuanto al establecimiento de la relevancia y gravedad de las mismas, además de que las interacciones

descritas son muy numerosas. Esto suele crear confusión en el clínico, dispersando la atención en detrimento de aquellas interacciones potenciales verdaderamente relevantes⁷.

El objetivo del estudio ha sido determinar la prevalencia de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes asociadas al tratamiento crónico de pacientes mayores de 65 años que ingresan en el hospital, así como los factores asociados a una presencia más elevada de éstas.

Pacientes y método

Se ha llevado a cabo un estudio observacional y transversal en un hospital general universitario de referencia de área de 350 camas. Se incluyeron todos los pacientes de edad mayor o igual a 65 años que ingresaron el hospital durante el último trimestre del año 2009. Se excluyeron los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y Psiquiatría por la dificultad de realizar la entrevista.

Sobre la base del número de sujetos que cumplían los criterios de inclusión durante el último trimestre del año anterior ($N = 1.500$) y una previsión de un error muestral máximo del 5% se confeccionó un plan de muestreo prospectivo para extraer de forma aleatoria a los sujetos que cumplían los criterios de inclusión. Cada uno de los sujetos de la población de estudio tuvo una probabilidad de 0,25 de ser incluido en la muestra de estudio. De acuerdo con este plan de muestreo se incluyeron 382 sujetos en la muestra de estudio.

A todos los pacientes incluidos se les solicitó consentimiento verbal para participar en el estudio. En las primeras 24-48 h del ingreso un farmacéutico clínico realizó la historia

farmacoterapéutica mediante una entrevista estructurada con el paciente y/o cuidador. Dicha entrevista se realizó mediante un cuestionario diseñado por los investigadores del centro, en el que les preguntó para cada fármaco el nombre del medicamento, con qué frecuencia y desde cuando los tomaban, y si los había prescrito un médico. En dicha entrevista se les pidió también que mostraran los medicamentos que tomaban incluyendo plantas medicinales y homeopatía. Para realizar la historia farmacoterapéutica se utilizó un impreso normalizado vigente en el centro, en el que se recogen la marca comercial, el principio activo, la dosis, la pauta y la vía de administración de cada fármaco. Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica digital.

Se consideró paciente polimedicado cuando tomaba al menos 5 medicamentos prescritos por un médico de forma crónica (durante los tres últimos meses). Se consideró paciente pluripatológico aquél que cumpliese al menos dos criterios según la definición el grupo de expertos de la Consejería de Salud de Andalucía⁸. Se analizó la presencia de enfermedades de base que consideramos podían aumentar la probabilidad de aparición de eventos adversos graves en caso de interacción medicamentosa. Los fármacos se clasificaron según la Clasificación Anatómo-Terapéutica (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para identificar las interacciones se utilizó la aplicación informática BOT del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos⁹, ya que esta base de datos reúne los criterios mínimos de calidad estructural establecidos por Rodríguez-Terol et al⁷. Dicha base de datos clasifica las interacciones según su gravedad en 4 categorías: importante, potencialmente importante, importante bajo circunstancias especiales y poco importante. Se consideraron clínicamente relevantes, y por tanto fueron objeto del presente estudio, exclusivamente las importantes. Adicionalmente se contrastó el nivel de gravedad con el establecido en la base de datos Stockley¹⁰ que lo clasifica en tres categorías (leve, moderada y grave) y los criterios de Hansten y Horn¹¹ adaptada que considera 4 niveles que van desde el grado 1 (interacción grave) hasta el grado 4 (interacción leve).

Las interacciones se clasificaron también en función de la evidencia clínica (ampliamente estudiadas en clínica, descrita en casos aislados, teórica) y del mecanismo de acción (farmacocinética, farmacodinámica) atendiendo a la información recogida en la aplicación informática BOT.

Las variables analizadas fueron: asociadas a paciente (edad, sexo, enfermedad crónica, presencia de pluripatología y servicio de ingreso) y a la farmacoterapia (medicamento, número de medicamentos grupo farmacológico).

Se realizó un estudio estadístico descriptivo para las variables de interés. Para evaluar la asociación entre las variables cuantitativas se realizó un estudio de correlaciones bivariadas y un análisis de regresión lineal univariable. Para analizar la presencia de factores asociados se empleó un análisis de regresión logística multivariante mediante el método de introducción de variables «paso a paso» hacia adelante. En la selección inicial de las variables a incluir en el modelo de regresión logística multivariante se siguió el criterio de incluir aquellas variables con significación estadística en el análisis de regresión logística univariante. Se tuvo presente a la hora de seleccionar las variables a incluir

¿Qué sabemos?

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor prevalencia de interacciones medicamentosas. Este mayor riesgo viene determinado por factores dependientes del paciente, de la polimedición, o de las dificultades de comunicación entre profesionales sanitarios y enfermos. Sin embargo, para el clínico no queda claro cuáles son las potenciales interacciones verdaderamente relevantes y por tanto prevenibles.

¿Qué aporta este estudio?

Aunque el estudio solo analizó interacciones potenciales, la prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes en el grupo de 382 pacientes con una edad media de 78 años fue elevada. Se asoció a la polimedición, a la presencia de enfermedades respiratorias y al consumo de fármacos ampliamente utilizados: inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, antiagregantes o anticoagulantes orales.

Los editores

en el modelo la norma de utilizar no más de una variable por cada 10 pacientes¹². Para todos los análisis se utilizó un límite de significación de 0,05. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Local.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 382 pacientes, de los cuales 195 (51%) fueron mujeres. La edad media de la población fue de 77,7 años (rango: 65-96 años) (tabla 1). Entre las causas más frecuentes que motivaron el ingreso destacan las enfermedades relacionadas con el aparato circulatorio (26,4%), aparato respiratorio (14,9%) y, aparato digestivo (9,9%). El 45,3% de los pacientes fueron pluripatológicos, siendo las enfermedades de base más prevalentes la diabetes, la obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), la insuficiencia renal y la artrosis generalizada (tabla 1).

En total se registraron 2.910 prescripciones con una media por paciente de 7,6 (DE: 3,8). El 78,8% de los pacientes tomaban 5 o más medicamentos (tabla 1). Las combinaciones por pares supusieron 272 interacciones clínicamente relevantes. Estas interacciones corresponden a 159 (41,6%) pacientes con un rango de 0 a 6 interacciones por paciente. La distribución del número de interacciones fue la siguiente: una interacción 91 pacientes (23,8%), dos interacciones 39 pacientes (10,2%) y con más de dos interacciones 29 pacientes (7,5%). Teniendo en cuenta la población total, la media (*ratio*) de interacciones por paciente fue de 0,7 (DE: 1,2). Atendiendo al mecanismo de acción, el 46,7% fueron de carácter farmacocinético, y el 45% farmacodinámicas. Según el nivel de evidencia el 72,4%

Tabla 1 Características generales de la población de estudio (n = 382 pacientes)

	N (%)	Media (DE)	Rango
Mujeres	195 (51)		
<i>Distribución de la edad</i>			
Edad, media		77,7 (6,7)	65-96
65-80 años	260 (68,1)		
> 80 años	122 (31,9)		
Pacientes pluripatología	173 (45,3)		
N.º categorías de paciente pluripatológico ^a		1,4 (1,1)	0-4
Arteriopatía periférica sintomática o lesión visceral por diabetes ^a	141 (36,9)		
Enf. hematológica u oncológica no subsidiaria de tratamiento activo ^a	106 (27,7)		
Enf. osteoarticulares, autoinmunes o IRC ^a	91 (23,8)		
Enf. respiratoria crónica ^a	85 (22,3)		
Enf. neurológicas discapacitantes ^a	68 (17,8)		
Cardiopatía crónica ^a	41 (10,7)		
Enf. inflamatoria crónica intestinal o hepatopatía crónica ^a	9 (2,4)		
Pacientes polimedicados	301 (78,8)		
Medicamentos por paciente, media	7,6 (3,8)	0-20	

DE: desviación estándar; Enf.: enfermedad; IRC: insuficiencia renal crónica.

^a Categorías definitorias de paciente pluripatológico según la definición del grupo de expertos de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Las variables cuantitativas se expresan como medias (desviación estándar) y las categóricas como número total de individuos (porcentajes).

fueron ampliamente estudiadas en clínica; 19,5% de carácter teórico, y 8,1% tan sólo descritas en casos aislados. El 71,7% de los pacientes con interacciones medicamentosas relevantes ingresaron en 4 servicios: 53 pacientes (33,3%) en M. Interna, 31 pacientes (19,5%) en Cardiología, 15 pacientes (9,4%) en Neurología y 14 pacientes (8,8%) en la Unidad de Corta Estancia.

Siete grupos farmacológicos (antiagregantes plaquetarios, IBPs, diuréticos, broncodilatadores β_2 adrenérgicos, antagonistas de la vitamina K, glucósidos cardiotónicos y estatinas) fueron responsables del 80,6% de las interacciones medicamentosas (*fig. 1*). La *tabla 2* muestra los pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en las interacciones junto con los efectos de la interacción, la medida propuesta por la aplicación informática BOT y su nivel de gravedad. El par de fármacos más frecuente fue clopidogrel-omeprazol seguido de atorvastatina-clopidogrel, furosemida-salmeterol y acenocumarol-omeprazol. El omeprazol (19,9%), clopidogrel (17,8%), furosemida (13,6%) y acenocumarol (13,3%) fueron los fármacos que más veces estuvieron implicados. La mayoría de los posibles acontecimientos adversos derivados de las IM estuvieron relacionados con el aparato cardiocirculatorio (acontecimientos aterotrombóticos, hemorragia, arritmias cardiacas). Tal como muestra la *tabla 2* en un porcentaje del 44,9% la recomendación establecida por la aplicación informática BOT fue evitar asociación y en el 45,1% monitorizar al paciente. En cuanto al nivel de gravedad hubo coincidencia entre las fuentes consultadas en un 74,6% y se encontraron discrepancias en un 25,4% (*tabla 2*).

Un 9,9% de los pacientes presentaba un riesgo inherente a su enfermedad de base para la presentación de eventos adversos graves. Cuatro pacientes con enfermedad renal

crónica recibían digoxina y verapamilo y otro espironolactona y potasio, y 24 con antecedentes de arritmias cardíacas presentaban interacciones con potencial efecto arritmogénico: asociación de diurético y broncodilatador, 16 pacientes o teofilina con broncodilatador, 14 pacientes.

El número de fármacos presentó correlación estadísticamente significativa pero moderada con el número de interacciones medicamentosas relevantes con un coeficiente de correlación de Pearson del 0,515 ($p < 0,001$). Asimismo se observó una relación de dependencia lineal entre el número de interacciones clínicamente relevante y el número de medicamentos ($\beta = 0,16$ [IC 95%: 0,13-0,18]; $p < 0,001$; $R^2 = 0,27$). Las variables independientemente asociadas a una mayor prevalencia de interacciones fueron: la polimedición, la presencia de insuficiencia respiratoria, estar en tratamiento con al menos un IBP, un antagonista de la vitamina K, un diurético o un antiagregante (*tabla 3*). No se encontró asociación con el sexo, la edad y la pluripatología.

Discusión

La prevalencia de interacciones medicamentosas con relevancia clínica en ancianos hospitalizados en nuestro centro fue elevada y asociada a polimedición, enfermedades respiratorias crónicas, así como tratamiento con algunos grupos farmacológicos de elevado consumo como IBP, diuréticos o antiagregantes, o a fármacos de perfil terapéutico estrecho como los anticoagulantes orales.

Coincidimos con otros resultados^{13,14} en la prevalencia de pacientes polimedicados y en la media de medicamentos por paciente, sin embargo la presencia de pluripatología presenta tanto coincidencias como discrepancias con otros

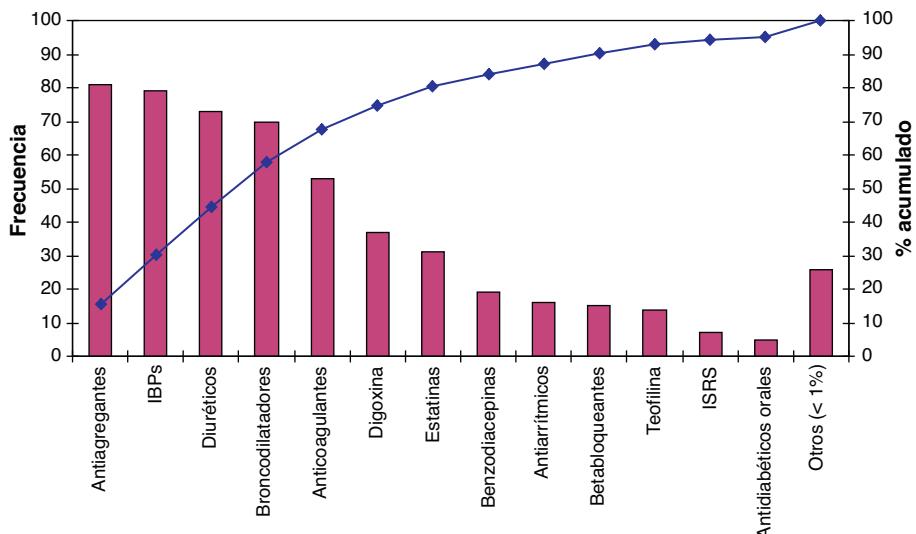


Figura 1 Fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas encontradas. El diagrama de Pareto muestra la frecuencia de implicación de cada grupo y el porcentaje acumulado.

IBP: inhibidor de la bomba de protones; ISRS: inhibidor de la recaptación de serotonina.

estudios debido a haber considerado diferentes criterios para definirla¹⁵.

En nuestro estudio, el 41,6% de los pacientes presentaban interacciones relevantes, resultados que coinciden con la bibliografía^{13,16}. Entre los trabajos con resultados coincidentes destaca un estudio multicéntrico realizado en 6 países europeos (en pacientes mayores de 65 años) en el que se encontró una prevalencia del 46% de presentar interacciones medicamentosas relevantes¹³. Otro estudio realizado recientemente en nuestro entorno⁶, revela una prevalencia menor (20,6% de los pacientes) con un 50% de interacciones medicamentosas relevantes, pero no resulta comparable ya que se refiere a la población general y no a nuestro grupo de edad exclusivamente. Además, su fuente de información son los datos registrados en los sistemas de información electrónica de prescripción, mientras que en nuestro estudio, la historia farmacoterapéutica se realizó mediante entrevista con el paciente/cuidador¹⁷. De cualquier forma, sí resalta la gran diferencia en cuanto a prevalencia de interacciones medicamentosas entre el paciente anciano y la población general.

Existe amplia evidencia que avala la asociación entre pluripatología y polimedication con la presencia de interacciones medicamentosas^{6,16,18,19}. En nuestro caso el 59,4% de los pacientes pluripatológicos presentaban interacciones medicamentosas, sin embargo, esta variable al aplicar la regresión logística multivariante no presenta una asociación significativa. Recientemente un estudio realizado en pacientes pluripatológicos muestra una prevalencia de IM del 96,5%, pero consideradas solamente el 45% interacciones medicamentosas relevantes¹⁸ con lo que podemos asumir unos resultados semejantes.

La polimedication resultó significativamente asociada a la presencia de interacciones medicamentosas, datos que coinciden con la bibliografía^{18,20}. El 50,2% de ellos presentaban al menos una interacción medicamentosa. Sin embargo, encontramos solamente una moderada asociación entre número de medicamentos y el de interacciones

medicamentosas, mientras que estudios previos sugieren que existe una relación lineal^{21,22} en unos casos o exponencial^{23,24} en otros, entre el número de fármacos y la aparición de interacciones medicamentosas. Esto se explica por haber identificado solamente las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes no siendo así en los otros estudios.

Una gran limitación a la hora de comparar resultados con otros trabajos se encuentra en la variabilidad de herramientas disponibles para la detección de interacciones medicamentosas. En nuestro caso, utilizamos el BOT por ser una base de datos que abarca todo el mercado farmacéutico español y además dispone de un sistema «multicheck» que facilita la detección de interacciones en este tipo de pacientes, habitualmente polimedicado. Podría considerarse otra limitación de nuestro estudio el hecho de referirnos a interacciones potenciales, sin haber realizado un seguimiento de los acontecimientos adversos desencadenados por las mismas. Sin embargo, se puede estimar según otros estudios la alta probabilidad de que esas interacciones se produzcan⁵.

Dado que no es posible utilizar una herramienta validada para la consideración de una interacción como relevante, hemos querido corroborar su gravedad contrastando con dos de las bases de datos más frecuentemente referidas: Stockley y Hansten, y Horn, advirtiendo discrepancias en el establecimiento de la gravedad de la interacción en un 25,4% entre las tres fuentes consultadas. La más destacable es la interacción antiagregante-estatina que el BOT la considera como importante siendo, sin embargo, leve según los criterios de Hansten y Horn, y cuestionada según otros autores^{25,26}.

Consideramos que el interés de nuestros resultados deriva de haberse realizado el estudio en una muestra de pacientes mayores de 65 años, representativa de la población de esta edad que ingresa en nuestro hospital, aportando al estudio validez externa. Además, las características demográficas y patológicas de los pacientes

Tabla 2 Pares de fármacos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas relevantes

Interacción	%	Efectos ^a	Recomendación ^a	Divergencia de relevancia ^b
<i>Diurético-broncodilatador</i>	17,3			
Furosemida-salmeterol	8,8	Possible potenciación de los efectos		
Salbutamol-furosemida	3,3	hipokalemiante, con riesgo de		
Furosemida-formoterol	2,6	aparición de taquicardia y otras	Evitar asociación	Grave ^c
Hidroclorotiazida-salmeterol	1,5	disrritmias cardiacas		
Salbutamol-hidroclorotiazida	1,1			
<i>Antiagregante-IBP</i>	15,1	Possible disminución de la actividad		
Clopidogrel-omeprazol	13,2	antiagregante plaquetaria, aumento	Evitar asociación	Moderada ^d
Clopidogrel-esomeprazol	1,1	en el riesgo de sufrir acontecimientos		
Cilostazol-omeprazol	0,7	aterotrombóticos		
<i>Antiagregante-estatina</i>	10,3	Reducción o pérdida de la actividad		
Atorvastatina-clopidogrel	10,3	farmacológica y el aumento del riesgo	Vigilar paciente	Leve ^d
<i>Diurético-digoxina</i>	9,6	de fenómenos tromboembólicos		
Digoxina-furosemida	6,3			
Digoxina-espironolactona	2,6	Peligro de intoxicación digitalica	Vigilar paciente	Grave ^c
Digoxina-hidroclorotiazida	0,7			
<i>Anticoagulante-IBP</i>	9,2	Possible potenciación del efecto		
Acenocumarol-omeprazol	8,8	anticoagulante. Riesgo de hemorragia	Vigilar paciente	Grave ^c /leve ^d
Warfarina-omeprazol	0,4			
<i>Anticoagulante-antiagregante</i>	7,7			
Acenocumarol-acetilsalicílico	4,0	Possible potenciación del efecto		
Acenocumarol-clopidogrel	3,3	anticoagulante. Riesgo de hemorragia	Evitar asociación	Grave ^c
Warfarina-clopidogrel	0,4			
<i>Broncodilatador-teofilina</i>	5,1	Possible potenciación del efecto		
Teofilina-salbutamol	2,2	hipokalemiante de los agonistas beta,	Vigilar paciente	Grave ^c
Teofilina-salmeterol	2,2	con riesgo de aparición de		
Teofilina-formoterol	0,7	taquicardia y otras disrritmias		
<i>BZD-IBP</i>	4,8			
Diazepam-omeprazol	3,3	Possible aumento de los niveles		
Clorazepato-omeprazol	0,7	plasmáticos de benzodiacepinas,	Evitar asociación	Grave ^c /moderada ^d
Flurazepam-omeprazol	0,7	riesgo de intoxicación		
<i>Betablockante-broncodilatador</i>	3,7			
Carvedilol-salmeterol	0,7			
Propranolol-salmeterol	0,7			
Cartedolol-salbutamol	0,4			
Carvedilol-salbutamol	0,4	Pueden dar lugar a una		
Propranolol-salbutamol	0,4	broncoconstricción grave	Vigilar paciente	Grave ^c
Sotalol-formoterol	0,4			
Timolol-salbutamol	0,4			
Timolol-salmeterol	0,4			
<i>Antagonista del calcio-digoxina</i>	3,3	Possible aumento de los niveles		
		plasmáticos del cardiotónico.	Vigilar paciente	Grave ^c /
		Riesgo de intoxicación por digoxina		moderada ^d
Otras	14,0			

BZD: benzodiacepina; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

^aEfecto de cada interacción farmacológica y medidas propuestas por la aplicación informática BOT del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. ^bDivergencias o similitudes encontradas entre la aplicación BOT y las bases de datos Interacciones Farmacológicas de ^cStockley o Hansten y ^dHorn's Drug Interactions Analysis and Management.

Tabla 3 Análisis de regresión logística de factores asociados con las presencia de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes

		Análisis univariante ^a Odds ratio (IC 95%)	Análisis multivariante ^a Odds ratio (IC 95%)
Edad			
65-80 años	1,1 Ref.	(0,7-1,7)	—
81-96 años			
Sexo			
Varones	1,3 Ref.	(0,8-1,9)	—
Mujeres			
Polimedición			
<i>IBPs</i>	9,2 2,8	(4,4-19,7) (1,8-4,5)	3,2 2
<i>Antagonistas de la vitamina K</i>	10,4	(5,1-21,2)	10,4 (4,7-23)
<i>Antiagregantes</i>	2,4	(1,6-3,7)	2,8 (1,7-4,8)
<i>Digoxina</i>	41,4	(5,6-309,2)	—
<i>Diuréticos</i>	2,7	(1,8-4,2)	1,8 (1,1-3)
<i>Estatinas</i>	2	(1,3-3)	—
<i>Pluripatología</i>	2,8	(11,8-4,2)	—
<i>Cardiopatía crónica</i>	2,7	(1,4-5,3)	—
<i>Enf. osteoarticulares, autoinmunes o IRC</i>	2	(1,3-3,3)	—
<i>Enf. respiratoria crónica</i>	2,6	(1,6-4,3)	2,2 (1,2-3,9)
<i>Enf. inflamatoria crónica intestinal o hepatopatía crónica</i>	0,7	(0,2-2,8)	—
<i>Enf. neurológicas discapacitantes</i>	1,1	(0,6-1,8)	—
<i>Arteropatía periférica sintomática o lesión visceral por diabetes</i>	2,1	(1,4-3,2)	—
<i>Enf. hematológica u oncológica no subsidiaria de tratamiento activo</i>	2	(1,3-3,1)	—

IBP: inhibidor de la bomba de protones; IRC: insuficiencia renal crónica; Ref.: referencia.

^a Consideraremos variables con significación estadística aquellas cuyos IC 95% no contienen el valor 1.

incluidos en nuestro trabajo son similares a las que muestran otros autores^{18,27}.

Entre los hallazgos encontrados destaca la asociación de insuficiencia respiratoria crónica con la presencia de IM, que puede ser debida a que los broncodilatadores son uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en las interacciones medicamentosas. Así, siete grupos farmacológicos son responsables del 80,6% de las interacciones en nuestro estudio, lo que puede permitir priorizar las actuaciones en pacientes que reciban tratamiento con alguno de estos fármacos.

En casi la mitad (44,9%) de las interacciones detectadas la recomendación fue evitar la asociación. Dicha recomendación se basa en dos supuestos: la gravedad de los efectos adversos de las interacciones y la posibilidad de sustituir por otro fármaco que no la produzca. Así, un claro ejemplo sería el de la interacción entre clopidogrel y omeprazol: una reciente alerta de la Agencia Española del Medicamento informaba a los profesionales sanitarios de que el omeprazol y esomeprazol inhiben la isoenzima CYP2C19 que es la responsable de la activación del clopidogrel en su metabolito activo, reduciendo su actividad antiplaquetaria. Esta alerta no se extiende, sin embargo, al resto de fármacos de este grupo pudiéndose utilizar en principio con más seguridad.

En cuanto a la recomendación de monitorizar al paciente nos gustaría destacar que el estudio se ha realizado sobre tratamientos crónicos que se administran en el ámbito domiciliario. Existen algunas interacciones que van a ser objeto de vigilancia en este nivel asistencial (acenocumarol-omeprazol), sin embargo otras tienen menor probabilidad de serlo, puesto que en la práctica habitual no siempre

está sistematizado su seguimiento¹ (diurético-digoxina, broncodilatadores-teofilina). Es necesario, por tanto, que el médico de Atención Primaria reciba la información y recomendación más adecuada, que le alerte de la presencia de interacciones relevantes para actuar en consecuencia y evitar que causen un deterioro clínico en el paciente.

Hay que sumar a la gravedad del problema en este grupo de población la presencia de casi un 10% de pacientes que presentan alguna patología que incrementa la probabilidad de que se produzca la interacción o de agravar las consecuencias de las mismas.

Consideramos necesario seleccionar aquellas alertas realmente necesarias que identifiquen solamente las interacciones importantes en la práctica asistencial, de manera que se evite el exceso de información que puede producir saturación en el clínico^{7,28,29}. Resulta urgente también alcanzar un consenso en cuanto al establecimiento de la significación clínica de las IM, que ayude a los profesionales en la toma de decisiones durante el abordaje de este problema.

En conclusión, los hallazgos de nuestro estudio sugieren que la prevalencia de interacciones medicamentosas potencialmente relevantes en la clínica es elevada en ancianos hospitalizados y pueden suponer un importante problema de salud. Son necesarias estrategias que faciliten que una información apropiada esté disponible para los clínicos, y favorezcan la prevención de eventos adversos previsibles y evitables como los provocados por interacciones medicamentosas, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los pacientes frágiles, con insuficiencia de órgano o polimedicados.

Financiación

Este estudio cuenta con una beca de investigación concedida por la Fundación Caja Murcia y la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia. Convocatoria Caja Murcia 2009. Referencia del proyecto: FFIS/CM09/028.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/-docs/estudio_apenas.pdf.
2. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp.* 2006;30:161–70.
3. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc).* 2002;118:205–10.
4. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007;370:185–91.
5. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:641–51.
6. López-Picazo JJ, Ruiz JC, Sánchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lázaro D, et al. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract.* 2010;16:92–9.
7. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp.* 2009;33:134–46.
8. Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincon-Gomez M, Ortiz-Camunez 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.
9. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de España (BOT). Enero 2009.
10. Stockley BK. Interacciones farmacológicas. Barcelona: Pharma Editores SL; 2009.
11. Hansten P, Horn J. Drug interactions analysis and management. St.Louis, Missouri: Ed. Wolters Kluwer Health; 2010.
12. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública.* 2002;76:85–93.
13. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1675–81.
14. Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:252–7.
15. Elfau Mairal M, García Solsona J, Hernández Torres A, Navarrete Maicas MA, Colás Beltrán F. Estudio de interacciones farmacológicas en pacientes con pluripatología. *Aten Farm.* 2006;8:79–86.
16. Secoli SR, Figueras A, Lebrao ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2010;2:759–70.
17. Kaboli PJ, McClimon BJ, Hoth AB, Barnett MJ. Assessing the accuracy of computerized medication histories. *Am J Manag Care.* 2004;10:872–7.
18. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro MV, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camunez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2010;210:270–8.
19. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Drugs Aging.* 2010;27:1019–28.
20. Bjerrum L, González López-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2008;14:23–9.
21. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:749–56.
22. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9:427–33.
23. Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly: how multiple drug drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med.* 1989;86:179–86.
24. Sloan RW. Drug interactions. *Am Fam Physician.* 1983;27: 229–38.
25. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med.* 2004;164:2051–7.
26. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:291–5.
27. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2008;19:413–20.
28. Van der Sijs H, Aarts J, Vulpo A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13:138–47.
29. Glassman PA, Simon B, Belpaire P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care.* 2002;40:161–71.