

# Importancia de las interacciones medicamentosas: las cifras que no se miden en uso racional del medicamento

Velasco Sánchez V, Rodríguez Cabanillas F, Pérez Manzano R, Pérez Esteban P, Salamanca Sanz AI, López Parra E

Centro de Salud Cerro Almodóvar. Madrid

A pesar de los avances en el conocimiento clínico, en la sociedad actual tanto pacientes como médicos creemos que dos precauciones valen más que una y que la administración conjunta de varios fármacos aumentará o asegurará el efecto perseguido. Esto no siempre es así y en algunos casos es fuente de múltiples inconvenientes<sup>1</sup>.

Definimos como interacción medicamentosa toda respuesta farmacológica o clínica que, ante la administración de una combinación de fármacos, resulta diferente de la respuesta previsible a partir de las acciones conocidas para cada uno de los principios activos de la combinación cuando se administran individualmente. Implica, por tanto, la modificación del efecto generado por un medicamento por la administración concomitante o previa de otro<sup>1,2</sup>.

En la actualidad, se ha estimado que el paciente hospitalizado promedio recibe alrededor de 6 a 10 medicamentos simultáneamente. En el caso de enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión es común encontrar la administración de múltiples fármacos. La cuestión es cuántos de estos medicamentos pueden afectar la biodisponibilidad, la farmacodinámica y la farmacocinética de sus concomitantes, hasta el punto de que el uso concurrente de dos o más medicamentos pueda cambiar los efectos de uno o ambos<sup>3</sup>.

Investigaciones realizadas en Estados Unidos y diversos países concuerdan en afirmar que el riesgo de que se produzca una interacción farmacológica aumenta al incrementarse el número fármacos a administrarse, así como al administrar medicamentos de estrecho margen terapéutico<sup>4</sup>.

Hasta hoy, el uso racional del medicamento, al menos en atención primaria, no incluye indicadores de medición sobre parámetros cualitativos de la prescripción, aunque en los últimos años se ha implementado el "Programa del Paciente Mayor Polimedocado", que empieza a sensibilizar a los médicos de familia sobre la cantidad de fármacos que usa un paciente. No es un mal comienzo considerando que los pacientes adultos mayores tienen tres características principales que los diferencian de otros grupos poblacionales: pluripatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, que alteran la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos. Estos tres factores contribuyen a que la interacción medicamentosa que puede pasar desapercibida en un paciente joven, en el paciente mayor tenga consecuencias clínicas objetivables<sup>5</sup>.

Habría que dar un paso adelante para pensar que, cuando el clínico recomienda más de un fármaco a su paciente, debe plantearse que no siempre supone una ventaja en la solución de su problema de salud, y que cuanto mayor sea el número de medicamentos que se le prescriban, mayor será la probabilidad de que aparezcan interacciones medicamentosas que pueden manifestarse como una reacción adversa grave, que, en el mejor de los casos, si es detectada como tal, podrá corregirse, pero que habitualmente se achaca a un empeoramiento de la enfermedad o a falta de efectividad de alguno de los fármacos administrados.

En el Centro de Salud Cerro Almodóvar (Área 1 de Atención Primaria de Madrid) hemos desarrollado un proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI 07/90319), para determinar la presencia de interacciones medicamentosas

que podrían ser previsibles, y valorar su importancia clínica en una población de atención primaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, transversal, en una población de 1.134 pacientes mayores de 65 años atendidos en un Centro de Salud urbano durante los años 2005 y 2006, que hubieran acudido a consulta al menos 1 vez en ese tiempo y tratados con más de 5 fármacos durante al menos 5 meses.

Con este criterio, se han identificado las 1.727 interacciones medicamentosas detectadas en 607 pacientes de las características mencionadas.

Los objetivos planteados han sido:

- Identificar los fármacos que están presentes con mayor frecuencia en las interacciones potenciales.
- Determinar la naturaleza de las posibles interacciones medicamentosas previsibles que se presenten en las prescripciones médicas en nuestro Centro de Salud.
- Obtener una aproximación a su importancia clínica.
- Conocer cuál sería la actitud a tomar en cada una de ellas.

Para la definición de "interacción medicamentosa" consideramos la presentación de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico, de intensidad distinta a la habitual o a la prevista, como consecuencia de la presencia o acción simultánea de un fármaco sobre otro.

En el Centro de Salud Cerro Almodóvar disponemos de bases de datos informáticas a través del programa OMI Atención Primaria (OMI-AP), lo que facilita notablemente el acceso a la historia clínica del paciente para identificar las prescripciones farmacológicas, las fechas de la prescripción y el tiempo de duración del tratamiento.

Para el análisis se ha creado una base de datos informatizada en Excel y con un programa validado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (BOT-plus)<sup>6</sup>. Se han clasificado, desde el punto de vista farmacodinámico, cada una de las interacciones medicamentosas según los siguientes criterios:

- Naturaleza de la interacción entre principios activos: inhibidora, potenciadora de toxicidad, potenciadora de acción y toxicidad, riesgo de sobredosis, potenciadora o inhibidora.
- Actitud a tomar ante la interacción: vigilar al

enfermo, modificar el intervalo de administración, evitar la asociación.

- Significación clínica: interacción importante, importante sólo en casos aislados, interacción teórica, interacción potencialmente importante, interacción poco importante.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS 12. Para el análisis de resultados se ha calculado la distribución de porcentajes de todas las interacciones encontradas en el estudio en cuanto a la implicación de los principios activos, tanto de forma individual como en sus respectivas asociaciones.

La confidencialidad de los pacientes está prevista, al no contener las bases de datos informáticas los nombres de los pacientes.

## RESULTADOS

Se clasificaron 1.727 interacciones medicamentosas identificadas en 607 (69,6%) pacientes de los 1.134 que cumplían los criterios de la muestra.

El porcentaje de pacientes que presentaban al menos una interacción fue de 21,8%; dos interacciones 17% y tres interacciones el 13,1%.

En la **tabla 1** se presenta la distribución de porcentajes de interacciones medicamentosas previsibles en cuanto a la naturaleza de la interacción, la actitud a adoptar y su significación clínica (clasificación BOT-plus). De la naturaleza de la interacción, destaca un 41,7% para las que, en la combinación de fármacos, la interacción es inhibidora, y un 36,7% para las que se potencia su toxicidad. En cuanto a la actitud a tomar ante la interacción, en el mayor porcentaje de casos sólo habría que vigilar al paciente, necesario en 78,40% de los pacientes. Para la significación clínica, se ha encontrado que en 35,3% de los casos la interacción es importante, y en 18,8% es una interacción teórica.

En el análisis pormenorizado de la naturaleza de la interacción, en las que son inhibidoras (**tabla 2**) encontramos que los fármacos más implicados son la hidroclorotiazida (11,21%), metformina (7,97%) e ibuprofeno (7,32%). Las principales combinaciones de principios activos relacionadas con interacciones inhibidoras son la de acenocumarol con furosemida (5,97%) y de metformina con sacarosa -excipiente- (5,28%).

**Tabla 1. DISTRIBUCIÓN DE PORCENTAJES DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN CLASIFICACIÓN BOT- PLUS**

| <b>NATURALEZA DE LA INTERACCIÓN</b>      |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|
|  | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
| Inhíbe la acción                         | 720               | 41,7              |
| Potencia toxicidad                       | 633               | 36,7              |
| Potencia acción y toxicidad              | 354               | 20,5              |
| No específica                            | 10                | 0,6               |
| Riesgo de sobredosis                     | 6                 | 0,3               |
| Potencia o inhibe                        | 4                 | 0,2               |
| <b>Total</b>                             | <b>1727</b>       | <b>100</b>        |
| <b>ACTITUD ANTE LA INTERACCIÓN</b>       |                   |                   |
|  | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
| Vigilar al enfermo                       | 1354              | 78,40             |
| Modificar el intervalo de administración | 210               | 12,16             |
| Evitar asociación                        | 157               | 9,09              |
| No especificada                          | 6                 | 0,35              |
| <b>Total</b>                             | <b>1727</b>       | <b>100</b>        |
| <b>SIGNIFICACIÓN CLÍNICA</b>             |                   |                   |
|  | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
| Interacción importante                   | 610               | 35,3              |
| Importante en casos aislados             | 541               | 31,3              |
| Interacción teórica                      | 325               | 18,8              |
| Interacción potencialmente importante    | 151               | 8,7               |
| Interacción poco importante              | 93                | 5,4               |
| No especificada                          | 7                 | 0,4               |
| <b>Total</b>                             | <b>1727</b>       | <b>100</b>        |

Siguiendo con las interacciones de principios activos cuya toxicidad se potencia mutuamente (*tabla 3*), los fármacos más implicados han sido la digoxina (11,79%) e hidroclorotiazida (9,03%). En cuanto a las combinaciones, encontramos que el mayor porcentaje se debe a acenocumarol con paracetamol (6%) e hidroclorotiazida con carbonato de calcio (5,69%); la digoxina, que es uno de los fármacos individualmente más implicados, se distribuye entre su interacción con furosemida, carbonato de calcio y omeprazol.

En relación con las interacciones que pueden ser potenciadoras de acción o bien tóxicas, destaca acenocumarol (14,69%) y omeprazol (8,76%), y también la combinación de estos fármacos entre sí (10,45%) (*tabla 4*).

La distribución de fármacos con cuyo uso habría que vigilar al paciente se presenta en la *tabla 5*. Corresponde 8,87% a acenocumarol y 8,39% a hidroclorotiazida. Los fármacos cuya combinación con acenocumarol más habría que vigilar son furosemida, paracetamol y omeprazol; para hidroclorotiazida, carbonato de calcio y metformina.

La distribución del porcentaje de principios activos relacionados con interacciones medicamentosas que pueden considerarse clínicamente importantes de acuerdo con su significación clínica se muestra en la *tabla 6*. De forma individual, el fármaco más implicado es hidroclorotiazida (11,48%), seguido de metformina (8,30%) y sacarosa -excipiente- (6,98%). Las combinaciones que más frecuentemente dan interacciones clínicamente importantes corresponden a metformina con sacarosa -excipiente- (6,23%) y acenocumarol con omeprazol (6,07%).

**Tabla 2. NATURALEZA DE LA INTERACCIÓN. PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS CON INTERACCIONES INHIBIDORAS**

| <b>DE FORMA INDIVIDUAL</b>           |     |                    |
|--------------------------------------|-----|--------------------|
|                                      |     | <b>Porcentajes</b> |
| Hidroclorotiazida                    | 121 | 11,21              |
| Metformina                           | 86  | 7,97               |
| Ibuprofeno                           | 79  | 7,32               |
| Sacarosa                             | 79  | 7,32               |
| Acenocumarol                         | 74  | 6,86               |
| <b>ASOCIACIONES</b>                  |     |                    |
| Acenocumarol + Furosemida            | 43  | 5,97               |
| Metformina + Sacarosa                | 38  | 5,28               |
| Hidroclorotiazida + Insulina         | 30  | 4,17               |
| Hidroclorotiazida + Metformina       | 28  | 3,89               |
| Hidroclorotiazida + Ibuprofeno       | 18  | 2,50               |
| Ácido acetilsalicílico + Ibuprofeno  | 16  | 2,22               |
| Hidroclorotiazida + Metamizol        | 11  | 1,53               |
| Ibuprofeno + Enalapril               | 11  | 1,53               |
| Hidroclorotiazida + Glibenclamida    | 8   | 1,11               |
| Hidroclorotiazida + Diclofenaco      | 6   | 0,83               |
| Ácido acetilsalicílico + Clopidogrel | 5   | 0,69               |

## COMENTARIO

En nuestro trabajo hemos encontrado un alto número de interacciones medicamentosas (1.727) que se presentaron en 69,6% de los pacientes polimedicados mayores de 65 años de nuestro Centro de Salud. La probabilidad de tener al menos una interacción

**Tabla 3. NATURALEZA DE LA INTERACCIÓN. PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS CON INTERACCIONES POTENCIADORAS DE TOXICIDAD**

| DE FORMA INDIVIDUAL                     |     |             |
|---|-----|-------------|
|   |     | Porcentajes |
| Digoxina                                | 124 | 11,79       |
| Hidroclorotiazida                       | 95  | 9,03        |
| Acenocumarol                            | 76  | 7,22        |
| Furosemida                              | 66  | 6,27        |
| ASOCIACIONES                            |     |             |
| Acenocumarol + Paracetamol              | 38  | 6,00        |
| Hidroclorotiazida + Carbonato de calcio | 36  | 5,69        |
| Digoxina + Furosemida                   | 28  | 4,42        |
| Digoxina + Carbonato de calcio          | 18  | 2,84        |
| Digoxina + Omeprazol                    | 14  | 2,21        |
| Furosemida + Salbutamol                 | 12  | 1,90        |

**Tabla 4. NATURALEZA DE LA INTERACCIÓN. PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS CON INTERACCIONES POTENCIADORAS DE ACCIÓN Y TOXICIDAD**

| DE FORMA INDIVIDUAL          |     |             |
|------------------------------|-----|-------------|
|                              |     | Porcentajes |
| Acenocumarol                 | 104 | 14,69       |
| Omeprazol                    | 62  | 8,76        |
| Simvastatina                 | 54  | 7,63        |
| Enalapril                    | 51  | 7,20        |
| Glibenclamida                | 42  | 5,93        |
| COMBINACIONES                |     |             |
| Acenocumarol + Omeprazol     | 37  | 10,45       |
| Glibenclamida + Enalapril    | 27  | 7,63        |
| Acenocumarol + Simvastatina  | 17  | 4,80        |
| Enalapril + Insulina         | 15  | 4,24        |
| Acenocumarol + Atorvastatina | 12  | 3,39        |
| Omeprazol + Diazepam         | 11  | 3,11        |

**Tabla 5. ACTITUD ANTE LA INTERACCIÓN. PRINCIPIOS ACTIVOS CON LOS QUE HABRÍA QUE VIGILAR AL ENFERMO**

| DE FORMA INDIVIDUAL                     |     |             |
|---|-----|-------------|
|   |     | Porcentajes |
| Acenocumarol                            | 240 | 8,87        |
| Hidroclorotiazida                       | 227 | 8,39        |
| Furosemida                              | 151 | 5,58        |
| Digoxina                                | 147 | 5,43        |
| ASOCIACIONES                            |     |             |
| Acenocumarol + Furosemida               | 43  | 3,18        |
| Acenocumarol + Paracetamol              | 39  | 2,88        |
| Acenocumarol + Omeprazol                | 37  | 2,73        |
| Hidroclorotiazida + Carbonato de Calcio | 36  | 2,66        |
| Hidroclorotiazida + Metformina          | 28  | 2,07        |
| Furosemida + Digoxina                   | 28  | 2,07        |

medicamentosa es de 21,8%, la de tener dos 17%, y tres un 13,1%, lo que nos hace reflexionar sobre la importancia de la polimedicación como problema al que nos enfrentamos los clínicos en atención primaria como responsables de los tratamientos crónicos de nuestros pacientes, ya que recibimos las prescripciones realizadas por facultativos de otros niveles asistenciales que, sin la coordinación precisa, prescriben para las patologías de su especialidad principios activos que pueden interaccionar con otros que toman los pacientes previamente<sup>7,8</sup>.

Hemos observado 41,7% de interacciones medicamentosas inhibitoras, porcentaje muy por encima de los de otros autores, que informan de 12,5% de interacciones inhibitoras<sup>9</sup>. En nuestro caso es especialmente llamativa la implicación de la hidroclorotiazida, tanto de forma individual (11,21%) como en las asociaciones (con insulina 4,17%, con metformina 3,89% y con ibuprofeno 2,5%). Es preciso destacar que en el caso de la insulina y de la metformina, la hidroclorotiazida puede inhibir el efecto de estos principios activos; en el caso del ibuprofeno, es la hidroclorotiazida la que ve disminuido su efecto. Son datos que es preciso conocer ante la falta de efecto terapéutico de estas asociaciones, que puede objetivarse en consulta.

En cuanto a las interacciones medicamentosas que pueden originar toxicidad (36,7%) o potenciar la

acción o toxicidad (20,5%), llama la atención la implicación, en ambos casos, de principios activos de margen terapéutico estrecho, como es el caso de la digoxina, el acenocumarol y los diuréticos, todos ellos muy arraigados en el vademecum de la atención primaria, al formar parte de la atención cardiovascular de nuestra Cartera de Servicios. Así, combinaciones como el acenocumarol con paracetamol, el acenocumarol con omeprazol, la digoxina con la furosemida y la hidroclorotiazida con el carbonato de calcio (utilizado en una patología tan emergente en nuestras consultas como la osteoporosis), deben constituir motivo de revisión terapéutica habitual.

En cuanto a la actitud que habría que adoptar frente a la interacción, en un alto porcentaje (78,4%) sólo habría que vigilar al paciente. También en este caso son los fármacos utilizados en la prevención cardiovascular los más implicados, como acenocumarol,

hidroclorotiazida, furosemida y digoxina, así como las combinaciones de acenocumarol con furosemida o paracetamol u omeprazol. Aun así, entendemos que no sólo por “tener que vigilar al enfermo” son asociaciones farmacológicas cuyo seguimiento debemos hacer, sino que por su cuantía son sobre las que más tenemos que actuar.

Es preciso destacar el dato de que en 12,16% de casos habría que modificar el intervalo de administración y en 9,09% habría, incluso, que evitar la asociación. Las asociaciones de fármacos incluidas en estas categorías han sido muy variadas; pero es necesario destacar que, entre las asociaciones más frecuentes en las que habría que modificar el intervalo de administración, llama la atención la de carbonato de calcio con ácido alendrónico (34 casos), carbonato de calcio con ácido risedrónico (15 casos) y la de carbonato de calcio con levotiroxina (10 casos). En las dos primeras el programa informático BOT lo refiere como una posible disminución de los niveles del bifosfonato y en la levotiroxina como una posible reducción de la absorción oral de levotiroxina con riesgo de pérdida del control terapéutico.

Entre las asociaciones que habría que evitar se encuentran las de sacarosa -excipiente- con diferentes antidiabéticos orales e insulinas. Autores como Marín P y cols ya hacen referencia a un alto porcentaje de interacciones encontradas en estas combinaciones de principios activos en un estudio realizado en el ámbito de la atención primaria<sup>9</sup>.

En cuanto a la significación clínica de las interacciones, encontramos que puede ser importante en 35,3% de nuestros pacientes, porcentaje que nos parece muy alto, ya que son precisamente éstos los que requieren especial atención pues pueden llegar a producir efectos adversos clínicamente detectables. Cornet y cols encontraron datos incluso mayores, con 1.365 interacciones con relevancia clínica de un total de 2.140 pacientes de su muestra<sup>10</sup>.

Llama la atención la implicación de la hidroclorotiazida en 11,48% de casos que con uno u otro fármaco puede dar interacciones medicamentosas importantes. También la combinación de antidiabéticos orales con sacarosa -excipiente- se recoge como una interacción medicamentosa con significación clínica

**Tabla 6. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA  
PRINCIPIOS ACTIVOS QUE ORIGINAN  
INTERACCIONES IMPORTANTES**

| <b>DE FORMA INDIVIDUAL</b>            |     |                    |
|---------------------------------------|-----|--------------------|
|                                       |     | <b>Porcentajes</b> |
| <b>Hidroclorotiazida</b>              | 130 | 11,48              |
| <b>Metformina</b>                     | 94  | 8,30               |
| <b>Sacarosa</b>                       | 79  | 6,98               |
| <b>Furosemida</b>                     | 75  | 6,63               |
| <b>Digoxina</b>                       | 73  | 6,45               |
| <b>Acenocumarol</b>                   | 72  | 6,36               |
| <b>Carbonato de Calcio</b>            | 49  | 4,33               |
| <b>Glibenclamida</b>                  | 48  | 4,24               |
| <b>Omeprazol</b>                      | 39  | 3,45               |
| <b>Acido Alendrónico</b>              | 38  | 3,36               |
| <b>Atenolol</b>                       | 34  | 3,00               |
| <b>Espironolactona</b>                | 32  | 2,83               |
| <b>Salbutamol</b>                     | 28  | 2,47               |
| <b>Salmeterol</b>                     | 27  | 2,39               |
| <b>COMBINACIONES</b>                  |     |                    |
| <b>Metformina + Sacarosa</b>          | 38  | 6,23               |
| <b>Acenocumarol + Omeprazol</b>       | 37  | 6,07               |
| <b>Hidroclorotiazida + Metformina</b> | 28  | 4,59               |
| <b>Furosemida + Digoxina</b>          | 28  | 4,59               |
| <b>Sacarosa + Glibenclamida</b>       | 24  | 3,93               |
| <b>Metformina + Atenolol</b>          | 12  | 1,97               |

importante, ya que puede disminuir el efecto de los antidiabéticos orales.

No nos gustaría concluir sin reflexionar sobre el hecho de que las interacciones medicamentosas han proliferado en los últimos años debido a la introducción de nuevos fármacos y al aumento de la esperanza de vida, de forma que es muy difícil recordar todas las interacciones que resultan de cada una de las combinaciones farmacológicas. Pensamos que nuestra práctica clínica debe estar guiada por el principio de obtener el máximo bienestar para el paciente a un coste razonable; por ello, se debería tener el hábito de realizar un seguimiento de los pacientes para identificar y solucionar las posibles interacciones medicamentosas. En este sentido, contar con una base de datos del medicamento como, en este caso, BOT-plus, simplifica y orienta a la hora de tomar decisiones terapéuticas que pueden beneficiar la calidad de vida de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salvá J, Salvá L. Tratado de Medicina "Medicine". A Serie. Internacional de ediciones y publicaciones. Madrid 1977;57-9.
2. Marrero Francés J. Interacciones medicamentosas de los antiulcerosos. *Emergencias* 2002;14:S14-S18.
3. De Blas Matas B, Laredo Velasco LM, Vargas Castriellón E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28;1-11.
4. López P, Rodríguez C, Durán C, et al. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)* 2005;22: 69-75.
5. Vargas CE, Gassent BC, Moreno GA. Interacciones medicamentosas. *Medicine* 1999;7:6135-44.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento: BOT. Versión 2007. Madrid. Disponible en: <http://www.portal-farma.com>.
7. Zumeta Fustero T, Martín Ruiz A. Interacciones medicamentosas en Atención Primaria. Detección precoz mediante un programa informatizado. *Centro de Salud* 1997;5:24-6.
8. Karas Jr S. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med* 1981;10:627-30.
9. Marín Lluch P, García Domingo C, Marquina Dasi S, Soler Otte S, Marín Lluch A. Interacciones medicamentosas en la práctica asistencial de un equipo de Atención Primaria. *Semerget* 2007;33:167-70.
10. Comet D, Casajuana J, Bordas J, Fuentes M, Arnaiz J, Núñez B, Pou R. Interacciones farmacológicas en la prescripción crónica. *Atención Primaria* 1997;20:71-4.