

Facultad de Medicina

**Estudio de interacciones
medicamentosas en pacientes
pluripatológicos en atención primaria.**

**Prevalencia, mapa de interacciones, factores que la modifican y
efectos de un estudio de intervención.**

Tesis Doctoral

Francisco Javier Galindo Ocaña

SEVILLA 15 de enero de 2010



TESIS DOCTORAL

**Estudio de interacciones
medicamentosas en pacientes
pluripatológicos en atención primaria.**

Francisco Javier Galindo Ocaña

Sevilla, 15 de febrero de 2010

A Rosa, mis hermanos y mis padres su apoyo incondicional pese al escaso tiempo que les he dedicado.

A Máximo y Manolo por su orientación inestimable y paciencia.

A Antonio Hevia por su colaboración desinteresada.

A todos los que colaboraron y trabajaron en el proyecto.

A las farmacéuticas María Victoria Gil Navarro y Myriam Nieto Guindo, sin cuyo enorme esfuerzo no hubiera sido posible este trabajo. A Bernardo Santos Ramos por su inquietud incensante, su capacidad sin fin y el apoyo desinteresado a nuevos proyectos.

A los compañeros del centro de salud, Pilar Bohórquez Colombo, Irene Ruibérriz de Torres, Víctor Yerro Páez, Assumpta Codina Lanaspá, y otros muchos que trabajaron arduamente en el desarrollo de este proyecto en los centros de salud.

A Máximo Bernabeu y Manolo Ollero por sus continuas aportaciones e ideas innovadoras para el progreso científico y su apoyo y paciencia con los principiantes que comienzan su andadura investigadora.

A Salvador García Morillo por su inmensa capacidad de trabajo, que permitió la elaboración del proyecto inicial y el desarrollo del estudio.

A Antonio Hevia Alonso, por su apoyo desinteresado que redujo considerablemente los trámites de carácter administrativo-burocrático.

A mi familia y Rosa, por su bondad y apoyo infinito, pese al escaso tiempo dedicado por mí en todo el tiempo en que he desarrollado el trabajo de esta tesis.

	<i>Página</i>
I. Índice.....	I
I.1. Índice de contenidos.....	I
I.2. Índice de tablas.....	IV
I.3. Índice de figuras.....	IX
II. Abreviaturas.....	XIII
I.1. Índice de contenidos	
1. Introducción	
1.a Pacientes pluripatológicos. Antecedentes y magnitud del problema. Definición. Proceso asistencial integrado.	2
1.b Interacciones farmacológicas	
1.b.1 Definición	13
1.b.2 Mecanismos de interacciones farmacológicas.....	14
1.b.3 Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas.....	22
1.c Interacciones farmacológicas en pacientes pluripatológicos y ancianos. Implicaciones en la asistencia sanitaria y consumo de recursos.....	35
1.d Experiencias en intervención sobre interacciones farmacológicas.....	54
1.d.1 Intervenciones en política de seguridad farmacológica.....	55
1.d.2 Trabajos científicos de intervención en interacciones medicamentosas.....	57
2. Objetivos.....	64
3. Material y métodos	
3.a Población elegible.....	66
3.a.1 Criterios de inclusión.....	66
3.a.2 Criterios de exclusión	67
3.a.2 Tamaño de la muestra y reclutamiento.....	67
3.a.4 Características de la muestra.....	68
3.b Presentación del estudio, solicitud de consentimiento, visita domiciliaria.....	69
	<i>Página</i>

3.c Recogida de la información.....	69
3.d Medida de las variables sobre medicamentos.....	70
3.e Codificación de los medicamentos para el análisis (grupos terapéuticos)	70
3.f Detección de las interacciones medicamentosas. Establecimiento de la significación clínica.....	70
3.g Información al médico de atención primaria.....	72
3.h Evaluación de la recomendación.....	73
3.i Análisis estadístico y elaboración del mapa de interacciones medicamentosas en el área sanitaria estudiada.....	73
4. Resultados	
4.a. Estadística descriptiva.....	76
4.b Estadística inferencial.....	87
4.c Comparación de ambos sistemas de detección.....	101
4.d Intervención en interacciones.....	106
4.e Patrones diferenciales de prescripción.....	111
5. Discusión	
5.a Género.....	120
5.b Edad.....	120
5.c Presencia de cuidador.....	121
5.d Enfermedades o categorías clínicas.....	121
5.e Número de fármacos prescritos.....	123
5.f Número de especialidades implicadas en la prescripción.....	124
5.g Centro de salud.....	125
5.h Dependencia funcional y deterioro cognitivo.....	126
5.i Número de interacciones e interacciones más prevalentes, factores de riesgo.....	127
5.j Relevancia de las interacciones medicamentosas.....	128
5.k Impacto potencial de las recomendaciones de farmacia.....	130
5.l Comparación de los dos sistemas de detección.....	131
5.m Patrón de prescripción.....	133
5.n Limitaciones del estudio.....	135
5.ñ Utilidad y aplicación de los hallazgos.....	138
6. Conclusiones.....	144
7. Referencias bibliográficas.....	148

	Página
8. Anexos	
8.1 Índice de Barthel.....	200
8.2 Cuestionario de Pfeiffer.....	203
8.3 Hoja de recogida de datos.....	205
8.4 Cuestionario de Zarzuelo modificado.....	207
8.5 Ejemplo de informe farmacoterapéutico sobre interacciones emitido por el Servicio de Farmacia.....	208

I.2 Índice de tablas

	Página
Tabla 1.1. Número de problemas o enfermedades crónicas acumulados por edad.....	5
Tabla 1.2: Criterios definitorios de paciente pluripatológico según Proceso Asistencial Integrado “Atención al paciente pluripatológico” de 2002, y “Atención a pacientes pluripatológicos” de 2007. Comparación de definiciones entre 2002 y 2007.....	10
Tabla 1.3: Efectos adversos más frecuentes y graves relacionados con interacciones medicamentosas en un estudio sobre 18820 pacientes ingresados en hospitales de Gran Bretaña.....	26
Tabla 1.4: Fármacos que interaccionan con los efectos de los anticoagulantes orales.....	30
Tabla 1.5: Cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden repercutir en la farmacocinética de los fármacos cardiovasculares.....	38
Tabla 1.6: Correlaciones entre los factores de los fármacos y factores de los pacientes favorecedores de reacciones adversas medicamentosas en el paciente pluripatológico.....	38
Tabla 1.7: Cambios fisiológicos relacionados con la enfermedad renal crónica que pueden repercutir en la farmacocinética de los fármacos.....	39
Tabla 1.8: Cambios farmacocinéticos relacionados con la enfermedad hepática grave	40
Tabla 1.9: Acontecimientos adversos relacionados con la medicación en el estudio APEAS.....	44
Tabla 3.a.1: Distribución etaria por centros de salud.....	66
Tabla 4.a.1: Estadísticos descriptivos: datos demográficos y asistenciales.....	76
Tabla 4.a.2 Estadísticos descriptivos. Distribución de individuos por categorías clínicas.....	77
Tabla 4.a.3 Estadísticos descriptivos. Distribución de interacciones medicamentosas detectadas por Drug-Reax® y Drug Interaction Facts 2008 (DIF 2008) en la muestra.....	78
Tabla 4.a.4: Grupos terapéuticos más prescritos según clasificación ATC.....	79
Tabla 4.a.5: Grupos terapéuticos ATC que presentaron interacciones farmacológicas con mayor frecuencia.....	80
Tabla 4.a.6: Mecanismos de las interacciones medicamentosas	

	Página
seleccionadas por el Servicio de Farmacia.....	81
Tabla 4.a.7: Fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas relevantes.....	81
Tabla 4.a.8: Pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas entre las 473 interacciones medicamentosas seleccionadas por el Servicio de Farmacia y detectados por Drug-Reax®.....	82
Tabla 4.a.9: Pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas en la muestra global.....	83
Tabla 4.a.10: Distribución del número de interacciones farmacológicas detectadas por el sistema Drug-Reax® por percentiles de edad.....	84
Tabla 4.a.11: Distribución del número de interacciones farmacológicas detectadas por el sistema DIF 2008 por percentiles de edad.....	84
Tabla 4.b.1: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las variables demográficas.....	87
Tabla 4.b.2: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las variables asistenciales.....	87
Tabla 4.b.3: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las categorías clínicas definitorias de paciente pluripatológico.....	89
Tabla 4.b.4: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre número de fármacos ≥ 7 para las distintas variables.....	90
Tabla 4.b.5: Pruebas de χ^2 para número de interacciones, presentar alguna interacción ó 2 ó más interacciones para los sistemas Drug-Reax® y DIF 2008 según centro de salud (4 frente al resto).....	91
Tabla 4.b.6: Variables con diferencias estadísticamente significativas entre centros de salud.....	91
Tabla 4.b.7: Correlaciones bivariadas entre las variables dependientes Nº de interacciones según herramientas Drug-Reax® o DIF 2008 y variables cuantitativas.....	92
Tabla 4.b.8: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF 2008 y Drug-Reax®.....	93
Tabla 4.b.9: Regresión logística binaria multivariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF 2008 y Drug-Reax®.....	93

	Página
Tabla 4.b.10: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 2 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF 2008 y Drug-Reax.....	94
Tabla 4.b.11: Regresión logística binaria multivariable (variable dicotómica ≥ 2 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF 2008 y Drug-Reax®.....	94
Tabla 4.b.12: Regresión lineal (variable dependiente número de interacciones farmacológicas relevantes en la clínica detectadas por Drug-Reax® y número de interacciones farmacológicas relevantes detectadas por DIF 2008).....	94
Tabla 4.b.13: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones) por ambos sistemas DIF 2008 y Drug-Reax®.....	96
Tabla 4.b.14: Regresión logística multivariable para un modelo hipotético de asociación de categorías A, B y C (variable dicotómica ≥ 1 interacciones) por DIF 2008.....	96
Tabla 4.b.15: Fármacos y asociación a interacciones medicamentosas relevantes detectadas por DIF 2008.....	96
Tabla 4.b.16: Fármacos y asociación a número de fármacos ≥ 7 por paciente.....	97
Tabla 4.b.17: Modelo de regresión logística binaria múltiple. Factores asociados a la exposición de al menos una interacción detectada con la referencia Drug-Reax®.....	97
Tabla 4.b.18: Modelo de regresión logística binaria múltiple. Asociación de factores predictores de exposición a 1 ó más interacciones DIF 2008.....	98
Tabla 4.b.19: Modelo de regresión lineal, variable dependiente número de interacciones según Drug-Reax®.....	98
Tabla 4.b.20: Modelo de regresión lineal, variable dependiente número de interacciones según DIF 2008.....	99
Tabla 4.c.1: Pares de fármacos con interacción clínicamente relevante (según Drug-Reax® y seleccionadas por el Servicio de Farmacia) no reconocidos en la referencia DIF 2008.....	101
Tabla 4.c.2: Gravedad de las interacciones medicamentosas según ambos sistemas para las interacciones consideradas relevantes por el Servicio de Farmacia.....	102
Tabla 4.c.3: Distribución de los pares de fármacos con interacción clínicamente relevante tras selección por Farmacia según gravedad	

	Página
estimada por Drug-Reax®.....	103
Tabla 4.c.4: Comparación de gravedad estimada por Drug-Reax® con el grado de significación por DIF 2008 para las interacciones consideradas relevantes por el Servicio de Farmacia.....	104
Tabla 4.c.5: Tabla de contingencia nº de pacientes con 1 ó más interacciones farmacológicas potencialmente relevantes detectadas por Drug-Reax® x nº de pacientes con 1 ó más interacciones potencialmente relevantes detectadas por DIF 2008.....	105
Tabla 4.c.6: Tabla de contingencia nº de pacientes con 2 ó más interacciones farmacológicas potencialmente relevantes detectadas por Drug-Reax® por nº de pacientes con 2 ó más interacciones potencialmente relevantes detectadas por DIF 2008.....	105
Tabla 4.c.7: Medidas de acuerdo para 2 ó más interacciones potencialmente relevantes comparando ambos sistemas, según centros de salud.....	105
Tabla 4.d.1: Distribución de recomendaciones sobre interacciones farmacológicas emitidas por el Servicio de Farmacia.....	106
Tabla 4.d.2: Distribución de recomendaciones sobre interacciones farmacológicas emitidas por el Servicio de Farmacia por gravedad según definida por Drug-Reax®.....	106
Tabla 4.d.4: Recomendaciones formuladas según pares de fármacos.....	107
Tabla 4.e.1: Cardiopatía isquémica y exposición a distintos fármacos.....	111
Tabla 4.e.2: Cardiopatía isquémica y número de fármacos por paciente.....	112
Tabla 4.e.3: Insuficiencia renal crónica y exposición a distintos fármacos.....	112
Tabla 4.e.4: Hepatopatía crónica sintomática (D2) y exposición a distintos fármacos.....	113
Tabla 4.e.5: Enfermedad neurológica con discapacidad (Barthel < 60) y exposición a distintos fármacos.....	113
Tabla 4.e.6: Enfermedad respiratoria crónica sintomática y exposición a distintos fármacos... ..	114
Tabla 4.e.7: Enfermedad arterial periférica crónica y exposición a distintos fármacos.... ..	115
Tabla 4.e.8: Uso de IHMGCoAR según categorías definitorias de PPP.....	115

	Página
Tabla 4.e.9: Diferencias significativas en prescripciones de fármacos y edad (<=75 años ó >75 años)....	115
Tabla 4.e.10: Diferencias significativas en prescripciones de fármacos y dependencia funcional (índice de Barthel <=60 ó >60).....	116
Tabla 4.e.11: Uso de fármacos en función del grado de dependencia funcional estimado por el índice de Barthel.....	116
Tabla 4.e.12: Uso de fármacos en función del grado de deterioro cognitivo estimado por puntuación en el cuestionario de Pfeiffer.....	117
Tabla 4.e.13: Pruebas de χ^2 : Diferencias de prescripción de fármacos entre centros de salud (centro de salud nº 4 frente al resto).....	117
Tabla 4.e.14: Categorías definitorias de PPP en función de centros de salud (centro de salud nº 4 frente al resto).....	118
Tabla 4.e.15: Uso de fármacos según grado de discapacidad. Regresión logística binaria univariable.....	118

I.3 Índice de figuras

	Página
Figura 1.1: Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en Andalucía, España, Francia, Japón, Suecia e Inglaterra y Gales.....	3
Figura 1.2. Frecuentación Hospitalaria por Edad y Sexo en España, año 2006. Como índice de frecuentación se utiliza las tasas de altas por 100.000 personas y año.....	3
Figura 1.3. Valoración percibida del estado de salud por grupos de edad. Encuesta Nacional de Salud 2006.....	4
Figura 1.4: Modificaciones en los objetivos generales en el tratamiento del paciente crónico basados en la concepción actual de la Atención Primaria y la continuidad asistencial.....	7
Figura 1.5: Riesgo de hemorragia gastrointestinal, en odds ratios con IC95%, entre los pacientes bajo prescripción con AAS, clopidogrel, warfarina y cualquier tipo de AINE, solos y en combinación según datos de la Base de Datos de Investigación en Medicina General del Reino Unido (United Kingdom General Practice Research Database).....	31
Figura 4.a.1: Distribución por mecanismo de interacción farmacológica para las interacciones medicamentosas totales.....	80
Figura 4.a.2: Prevalencia de interacciones farmacológicas por grupos de edad (6 percentiles)	85
Figura 4.a.3: Distribución del número de interacciones fármaco-fármaco detectadas por Drug-Reax® y DIF 2008 según edad del paciente en la muestra final.....	86
Figura 4.b.1: Distribución del número de interacciones farmacológicas potencialmente relevantes (DIF 2008) según índice de Barthel.....	88
Figura 4.b.2: Diagrama de cajas que muestra la comparación del valor medio del número de interacciones potencialmente relevantes según datos de la fuente Drug Interaction Facts 2008 por centros de Salud.....	95
Figura 4.b.3: Número de fármacos por paciente en función del número de especialistas prescriptores.....	99
Figura 4.b.4: Relación entre el número de fármacos por paciente y número de interacciones detectadas por Drug-Reax®.....	100
Figura 4.b.5: Relación entre el número de fármacos por paciente y número de interacciones detectadas por DIF 2008.....	100
Figura 4.c.1: Comparación de gravedad entre ambos sistemas de detección.....	103

	Página
Figura 4.d.1: Recomendaciones emitidas en los informes del Servicio de Farmacia según gravedad estimada por Drug-Reax®.....	108
Figura 4.d.2: Aceptación de las recomendaciones emitidas en los informes del Servicio de Farmacia y motivos de no aceptación por parte de los clínicos responsables.....	109
Figura 4.d.3: Aceptación de las recomendaciones emitidas por pares de fármacos.....	110
Figura 5.1: Comparación entre cuatro sistemas de detección de interacciones medicamentosas.....	132

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
act.	actividad
ADT	antidepresivos tricíclicos
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ARAI	antagonistas del receptor de angiotensina II
BDU	Base de datos de usuarios
BDZ	benzodiazepinas
Co	coenzima
COX	ciclooxigenasa
CYP	citocromo p450
Desv. típ.	Desviación típica
DIF	Drug Interaction Facts, edición de 2008
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
GIFA	Grupo Italiano de Farmacoepidemiología en el Anciano
IB	Índice de Barthel
IBP	inhibidores de la bomba de protones
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IHMGC _o AR	inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa
IM	interacciones medicamentosas
IMR	interacciones medicamentosas potencialmente relevantes en la clínica
INR	international standardized ratio

ISRNS	inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease study
MMRC	Modified Medical Research Council score
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio
p.e.	por ejemplo
PPP	paciente/s pluripatológico/s
RAM	reacciones adversas medicamentosas
SFDR	sistema de detección de interacciones medicamentosas utilizado por el Servicio de Farmacia basado en Drug-Reax®
tto.	tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

1.a. Pacientes pluripatológicos. Antecedentes y magnitud del problema. Definición. Proceso asistencial integrado.

En España se ha producido un envejecimiento de la población en los últimos 20 años que hace prever un preocupante incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en enero de 2007 más de siete millones y medio de personas habían cumplido 65 años de edad, casi el 17% de la población general, de los cuales un tercio, más de dos millones, tenía al menos 80 años. Para el año 2020 este grupo etario puede alcanzar los nueve millones y medio de individuos; los individuos de más de 80 años serían entonces más de tres millones de personas. Este fenómeno de envejecimiento demográfico está ocurriendo en el resto de la Unión Europea de la misma manera (figura 1.1). Tomando como referencia los datos de 1970, se ha constatado (1) un aumento de la esperanza de vida al nacer de 5,5 años para las mujeres y cercano a los 5 años para los hombres. El porcentaje de personas mayores de 65 años en Europa pasará de un 16,1% en 2000 a un 27,5% en 2050, se espera así que los mayores de 80 años, que representaban un 3,6 % de la población en 2000, alcanzarán el 10% en 2050 (1).

El envejecimiento de la población conlleva un incremento en la utilización de los servicios sanitarios (1), como demuestran los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria de 2006 (3). Las tasas de frecuentación hospitalaria en altas por 100.000 habitantes aumentan de forma paralela a la edad (figura 1.2), y así los mayores de 85 años precisan de los servicios de hospitalización más de 10 veces que el grupo etario de entre 15 y 34 años. Esta mayor utilización de recursos sanitarios por las personas mayores se extiende a los servicios extrahospitalarios, consultas médicas y urgencias. Como consecuencia es esperable un incremento directamente proporcional del consumo de medicamentos en esta población y por ende del consumo global de medicamentos.

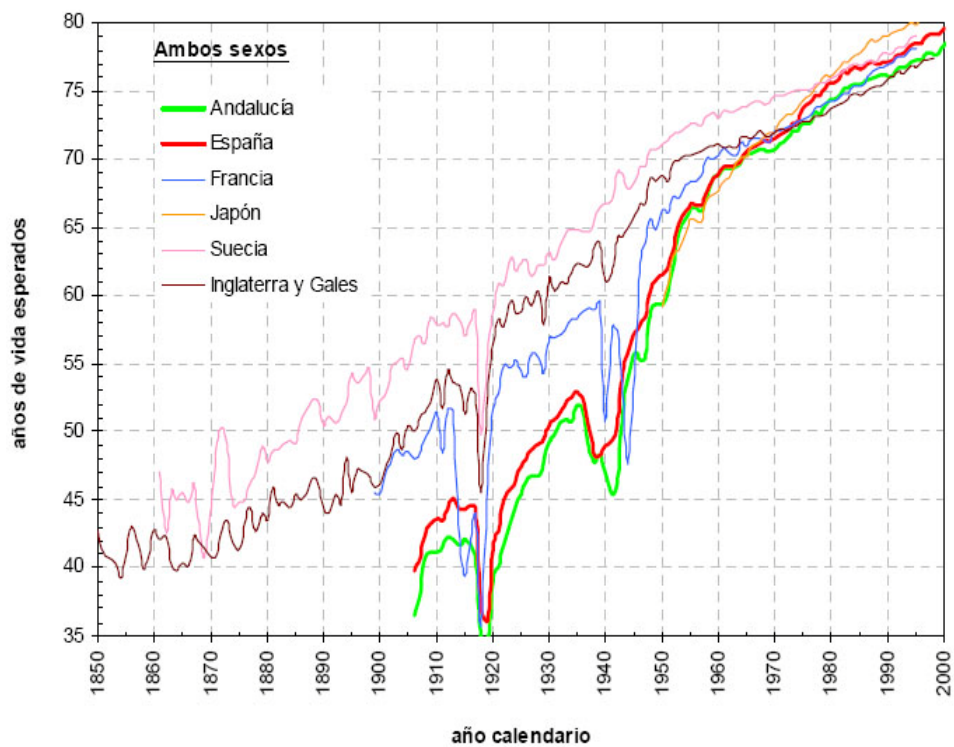


Figura 1.1: Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en Andalucía, España, Francia, Japón, Suecia e Inglaterra y Gales (2).

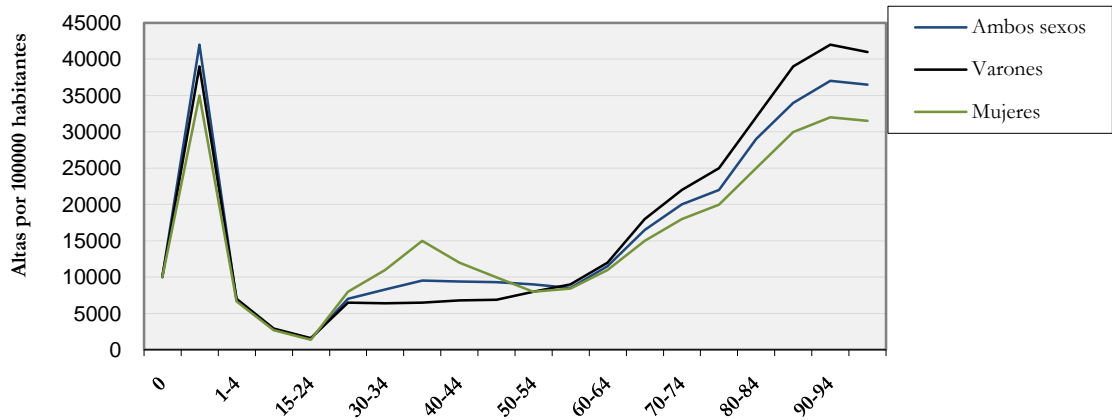


Figura 1.2. Frecuentación hospitalaria por edad y sexo en España, año 2006. Como índice de frecuentación se utiliza las tasas de altas por 100.000 personas y año (3).

Se estima que el incremento del gasto sanitario provocado por el envejecimiento demográfico supondrá entre un 1,5 y un 4% del producto interior bruto en los distintos

países europeos en esta década (1). También los gastos sociales atribuibles a la necesidad de cuidadores parciales o permanentes aumentarán de forma paralela (1).

Las causas que subyacen en la mayor demanda de recursos sanitarios por estas personas son, como constata la Encuesta Nacional de Salud de 2006 (4), la mayor limitación funcional y peor salud percibida (figura 1.3). Por lógica, aquellos subgrupos de pacientes generalmente ancianos con limitación funcional concentran el mayor consumo de recursos sanitarios. Entre los mayores de 75 años, el 49% tiene alguna limitación para realizar las actividades de la vida cotidiana y en el 14 % esta limitación es muy importante (4).

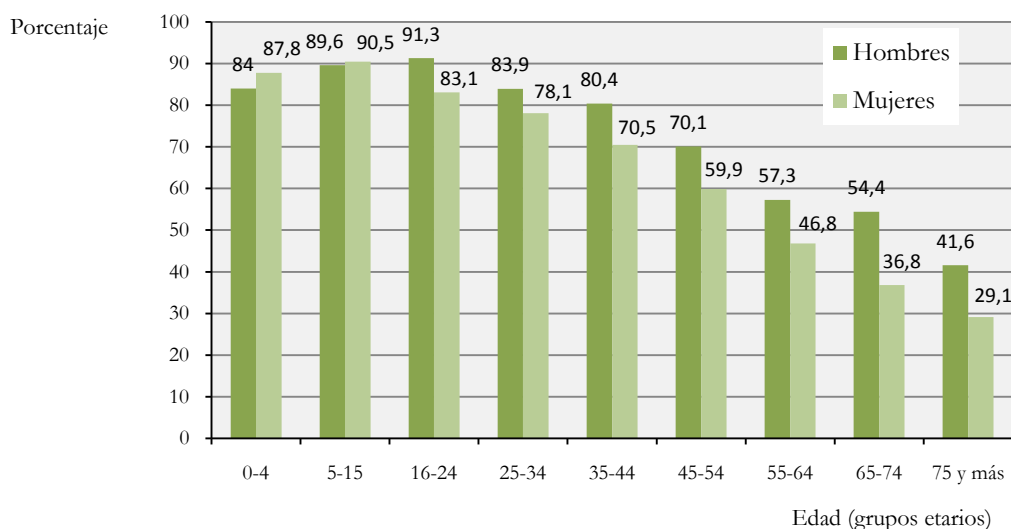


Figura 1.3. Valoración percibida del estado de salud por grupos de edad. Encuesta Nacional de Salud 2006 (4).

Este mal estado de salud se asocia en gran medida con el aumento de las enfermedades crónicas que ocurre en las personas de edad avanzada. La mencionada Encuesta Nacional de Salud de 2006 (4) refleja que las personas entre 65 a 74 años presentaban una media de 2,8 enfermedades crónicas simultáneas, que alcanzaban las 3,23 enfermedades crónicas en los mayores de 75 años (tabla 1.1).

De este modo las enfermedades crónicas, fundamentalmente enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, artrosis, algunos tumores, enfermedades respiratorias y determinados problemas de salud mental están generando el mayor número de consultas en

el sistema de salud, un 80% de las consultas en atención primaria y el 60% de los ingresos hospitalarios, constituyendo hasta el 70% del gasto sanitario global (5).

Tabla 1.1. Número de problemas o enfermedades crónicas acumulados por edad. ENS 2006 (4).

Grupos de edad	Número medio de enfermedades crónicas acumuladas
Total	1,40
16-24	0,37
25- 34	0,57
35-44	0,87
45-54	1,37
55-64	2,15
65-74	2,80
> 75	3,23

En 2020 estas enfermedades crónicas serán la principal causa de discapacidad, y si este problema no se aborda adecuadamente, consumirán la mayor parte de recursos de los sistemas sanitarios, según prevé la Organización Mundial de la Salud. Este fenómeno se explica por el incremento en la esperanza de vida, consecuencia de los cambios demográficos que surgen en Europa desde la era industrial a raíz de la mejoría del bienestar social y, la mejora en el pronóstico de las enfermedades crónicas que sigue a los avances científicos y las mejoras en la asistencia sanitaria.

En este contexto no debe extrañar que las enfermedades crónicas sean identificadas en la actualidad como un verdadero problema emergente de salud que obligará a replantear la ordenación de recursos en los sistemas sanitarios. Aunque por definición no pueden ser

curadas, puede intervenir mejorando la prevención y la gestión de esas enfermedades. Así organizaciones como la OMS y los principales sistemas de salud han otorgado a la cronicidad el título de “el principal reto de salud para el siglo XXI” e impulsan medidas preventivas que impidan o retrasen el desarrollo de enfermedades crónicas y su progresión hacia la dependencia funcional.

Reflejo de esta inquietud es la mención explícita a la atención a los enfermos crónicos que aparece en el Real Decreto 1030/2000, del 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, incluyendo la detección de problemas de salud y el seguimiento de personas polimedicadas y con pluripatología, la información y consejo sanitario sobre su enfermedad.

Durante el año 2007 el Ministerio de Sanidad y Consumo creó un grupo de trabajo con la intención de diseñar el “Marco estratégico para la mejora de la Atención Primaria en España. *Proyecto AP-21*” (6). En este documento se definen de forma precisa las estrategias de mejora para los próximos años:

- Mejorar la continuidad asistencial.
- Mejorar la comunicación entre niveles asistenciales.
- Mejorar la coordinación asistencial entre Atención Primaria y Especializada.
- Mejorar las prestaciones relacionadas con la salud pública.
- Mejorar la calidad de la atención de urgencias.
- Potenciar la participación comunitaria y la atención a la comunidad prestada desde Atención Primaria.
- Mejorar la atención domiciliaria.
- Mejorar la cooperación de los servicios sanitarios y los servicios sociales en la atención a los usuarios.

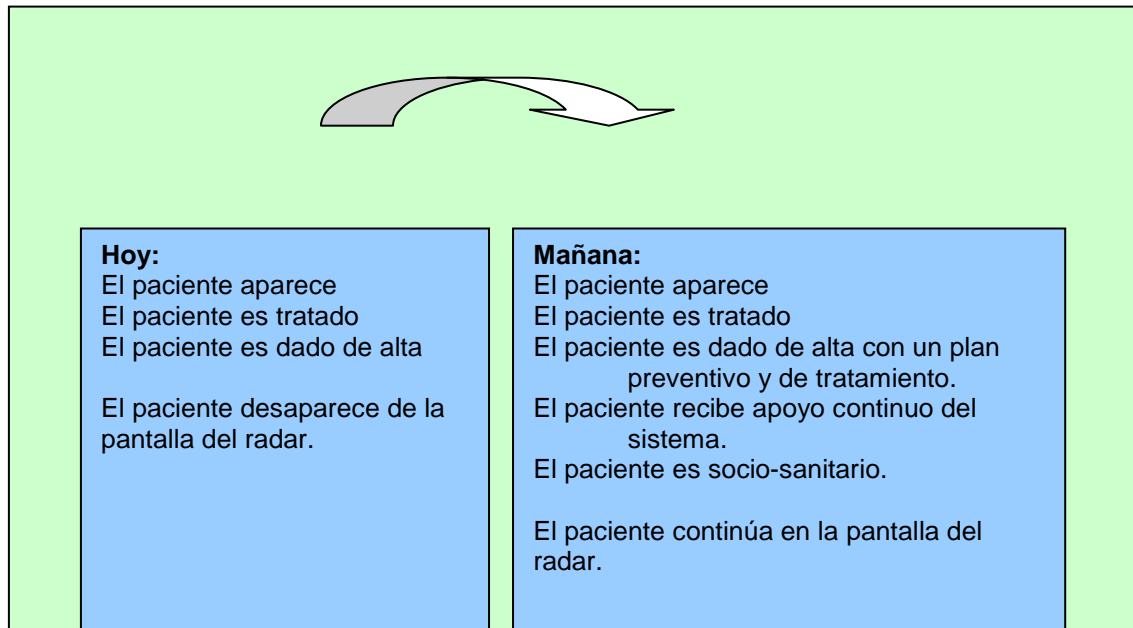


Figura 1.4: Modificaciones en los objetivos generales en el tratamiento del paciente crónico (7) basados en la concepción actual de la Atención Primaria y la continuidad asistencial.

La ampliación de la cartera de servicios de Atención Primaria durante los últimos años, el nuevo programa de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria y el informe del *Proyecto AP-21* evidencian como la tendencia actual es consolidar y ampliar las competencias de la Atención Primaria en la atención de los pacientes pluripatológicos y de edad avanzada, así como avanzar hacia un modelo de asistencia sanitaria que integre los diferentes ámbitos asistenciales definidos por la Ley General de Sanidad en 1986. La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, reformuló la prestación de Atención Primaria y Atención Especializada, entendiendo ambos niveles asistenciales en el mismo plano aunque facilitando la permeabilidad y complementariedad de ambos. Se otorga, no obstante a la Atención Primaria la función de gestión y coordinación de casos, así como la de regulación de flujos.

En las grandes organizaciones sanitarias el punto crítico inicial es identificar los pacientes de alto riesgo que permita luego la programación de intervenciones de un modo eficiente, como se manifiesta en los documentos de la Kaiser Permanente y el National Health System británico. En la actualidad hay dos líneas abiertas de trabajo, una de ellas se

basa en la creación de modelos predictivos (8), y la otra se centra en el desarrollo de criterios de elegibilidad adecuados (9) como en los modelos de *Kaiser Permanente Geriatric Case Management Programme* o el *Evercare*. Estos planteamientos encuentran un punto común: los pacientes con varias enfermedades crónicas concomitantes deben ser clasificados como de alta complejidad.

En España se ha detectado que los pacientes crónicos con múltiples enfermedades simultáneas que pueden generar dependencia suponen ya un 30% del uso de camas de hospitalización médica, cifra que puede alcanzar el 60% en los servicios con especial dedicación a los pacientes crónicos (10,11). Este grupo de pacientes con enfermedades crónicas aglutina un alto consumo de recursos sanitarios: el 10% de pacientes consume 55% de días de hospitalización, y un 5% de pacientes ingresados puede llegar a consumir el 40% de días de hospitalización. Entre este grupo de grandes consumidores de recursos se encuentran los enfermos con múltiples problemas crónicos, de modo que el 15% de aquéllos que padecen 3 ó más problemas de salud contabiliza el 30% de días de hospitalización. Además los costes en los pacientes con más de una enfermedad crónica se multiplican por 6 respecto a los que sólo presentan una. El reconocimiento de este fenómeno en los últimos años ha supuesto una revolución conceptual en el campo de la Medicina Interna y la Medicina de Familia.

En el Sistema Sanitario Público de Andalucía, la respuesta a esta demanda surge en 2002 a raíz de la publicación del Proceso Asistencial Integrado (PAI) Atención al Paciente Pluripatológico (12), elaborado por un grupo de trabajo compuesto por médicos de familia e internistas, enfermeros de familia y hospitalarios, cuyos objetivos esenciales eran identificar y dar una respuesta asistencial a los pacientes con una especial fragilidad clínica, caracterizados por la concurrencia de determinadas enfermedades crónicas que son capaces de originar un progresivo deterioro de su autonomía y calidad de vida, con alto riesgo de

sufrir procesos intercurrentes y enfermedades relacionadas de gran repercusión en costes sociales y económicos (12).

La definición de paciente pluripatológico (PPP, tabla 1.2) identifica a aquellos individuos con dos o más enfermedades crónicas no curables que generan deterioro progresivo y pérdida gradual de la autonomía funcional, con riesgo de sufrir nuevas comorbilidades y complicaciones, ocasionando todo ello importantes repercusiones sociales y económicas. Para ello se elabora una lista de enfermedades crónicas que se encuentran en fase sintomática, síntomas de intensidad moderada o grave, que son agrupadas en categorías clínicas según el órgano dañado y la organización asistencial. Diferentes publicaciones parecen avalar que esta definición permite identificar una población especialmente frágil que consume una alta proporción de recursos sanitarios. La población definida como pacientes pluripatológicos tiene un fuerte impacto en los recursos de hospitalización, representando el 35% de los ingresos en Medicina Interna y un 17 % del total de los ingresos hospitalarios con una estancia media notablemente superior al resto de las altas (13,14).

Como signo de la gran importancia dada a este proceso dentro del sistema sanitario, está su inclusión entre los 20 procesos asistenciales prioritarios de la Consejería de Salud, por su frecuencia e impactos sanitario, social y económico (12). Los trabajos de prevalencia basados en dicha definición realizados en atención primaria (15) han permitido establecer que un 1,38% de la población general puede ser clasificado como PPP, 5% si consideramos sólo los mayores de 65 años.

Esta es una población de individuos muy frágiles: hasta el 40 % de los pacientes pluripatológicos presenta tres o más enfermedades crónicas, el 94% está polimedicado, el 34% presenta un índice de Barthel inferior a 60 y el 37% tiene deterioro cognitivo (17). Por tanto, pese a que en términos absolutos la población de PPP no es muy numerosa, genera una gran demanda asistencial y así representa un considerable porcentaje de la asistencia clínica hospitalaria.

Tabla 1.2: Criterios definitorios de paciente pluripatológico según Proceso Asistencial Integrado “Atención al paciente pluripatológico” de 2002 (12), y “Atención a pacientes pluripatológicos” de 2007 (16). Comparación de definiciones entre 2002 y 2007.

Definición de paciente pluripatológico 2002	Definición de paciente pluripatológico 2007
<p>CATEGORÍA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiencia cardíaca que haya estado en clase funcional II de la NYHA. 2. Cardiopatía isquémica. <p>CATEGORÍA B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad crónica osteoarticular con limitación funcional¹. 2. Vasculitis y conectivopatías. 3. Insuficiencia renal crónica con creatinina basal superior a 1,3 mg/dl en mujeres y 1,4 mg/dl en varones. <p>CATEGORÍA C:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Limitación crónica al flujo aéreo, asma bronquial o hipoventilación alveolar con limitación funcional (FEV1 < 65% en situación basal, o disnea 2 MMRC o superior). 2. Cor pulmonale crónico. <p>CATEGORÍA D:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 2. Hepatopatía crónica sintomática (signos de hipertensión portal o insuficiencia hepática) o en actividad. <p>CATEGORÍA E:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad neurológica con déficit motor o cognitivo que genere discapacidad². <p>CATEGORÍA F:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arteriopatía periférica sintomática. 2. Diabetes mellitus con repercusión visceral diferente de la cardiopatía isquémica³. <p>CATEGORÍA G:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad hematológica sintomática y no subsidiaria de tratamiento especializado. 2. Enfermedad oncológica activa no subsidiaria de tratamiento oncológico activo. 	<p>CATEGORÍA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiencia cardíaca que haya estado en clase funcional II de la NYHA. 2. Cardiopatía isquémica. <p>CATEGORÍA B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas. 2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (>1,4 mg/dl en hombres o >1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria, mantenidas durante 3 meses. <p>CATEGORÍA C:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC, o FEV1 < 65%, o SaO2 ≤ 90%. <p>CATEGORÍA D:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2. Hepatopatía crónica sintomática (signos de hipertensión portal o insuficiencia hepática) o en actividad. <p>CATEGORÍA E:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ataque cerebrovascular 2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria¹. 3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado². <p>CATEGORÍA F:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arteriopatía periférica sintomática. 2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática³. <p>CATEGORÍA G:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente Hb < 10 g/dl en dos determinaciones separadas más de tres meses. 2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa. <p>CATEGORÍA H:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria¹.
<p>¹ Índice de Barthel < 60 puntos</p> <p>² Índice de Barthel < 60 puntos y/o deterioro cognitivo al menos moderado (Pfeiffer 5 ó más errores)</p> <p>³ Presencia de retinopatía proliferativa, albuminuria, accidente vascular cerebral o neuropatía sintomática.</p>	<p>Límites marginales: pacientes incluidos en un programa de transplantes, diálisis o SIDA.</p>

En el servicio de Medicina Interna de un hospital universitario terciario (13) se halló que el 38,9% de los ingresos estaban producidos por pacientes con pluripatología. En

comparación con una cohorte de pacientes generales ingresados en esa unidad, los pacientes pluripatológicos tenían mayor edad, mayor mortalidad, mayor limitación funcional basal al ingreso y al alta, mayor porcentaje de deterioro funcional significativo y mayor consumo de recursos en términos de asistencia urgente (3,6 episodios/año) y hospitalizaciones (1,9 episodios/año).

Sin embargo, los pacientes pluripatológicos no son exclusivamente ancianos. Hasta un 14% de los pacientes pluripatológicos tiene menos de 64 años de edad (12) y sin embargo comparten las mismas características asistenciales y riesgo de dependencia funcional que los pacientes de más edad, en ello radica la gran diferencia entre el grupo de PPP y los ancianos con enfermedades crónicas y se aparta conceptualmente de la Geriátrica clásica.

La definición de Paciente Pluripatológico se está consolidando rápidamente en España, y como prueba de ello, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha incorporado esta definición en sus propuestas de intervención sobre enfermos crónicos (18), se han realizado proyectos cooperativos multicéntricos nacionales como el PROFUND y a finales del año 2007 se habían identificado 74.146 pacientes en los sistemas de información del Sistema Público de Salud de Andalucía. En este año se revisó el documento del proceso asistencial integrado, modificando los criterios definatorios para aportar mayor claridad (16). Las diferencias entre las definiciones de 2002 y 2007 (tabla 1.2) son básicamente la separación de la enfermedad osteoarticular crónica limitante en una nueva categoría H, y la mejor definición de los criterios para enfermedad respiratoria crónica, enfermedad hepática, enfermedad neurológica y enfermedad hemato-oncológica.

No obstante, el objetivo primario de la identificación de pacientes pluripatológicos no es otro que permitir una intervención precoz y mantener el soporte del sistema a estos enfermos frágiles de forma continua, evitando la fragmentación asistencial. Por ello el papel

nuclear corresponde a la Atención Primaria, que dirige y coordina la atención sanitaria desde su origen geográfico. Se trata por tanto de identificar en primer lugar a aquellos pacientes reingresadores que presentan síntomas continuos, minusvalía y demanda de atención sanitaria no programable en los diferentes niveles asistenciales para implementar medidas de prevención de la progresión de la fragilidad a la dependencia y actuar en el momento preciso cuando la demanda surge, reduciendo las consultas a los Servicios de Urgencias y los ingresos innecesarios. De esta manera se pretende evitar interrupciones de la continuidad asistencial que pueden generar duplicidad de tratamientos u orientaciones diagnóstico-terapéuticas e incluso yatrogenia. Desde los primeros momentos, durante el diseño del proyecto se pensaba que la estructuración de las intervenciones sobre el PPP podría modificar el curso natural de las enfermedades y el camino a la dependencia funcional. La estructura del proceso, diseñado como un programa de intervención multidimensional, el diferente nivel de implantación en los sitios donde se ha comenzado a trabajar en clave de proceso y el propio desconocimiento de la historia natural de los PPP ha hecho muy difícil evaluar los resultados prácticos de la implantación sobre la salud de los individuos con pluripatología. En nuestro entorno se ha evaluado los efectos de un programa de intervención multidimensional en pacientes reingresadores, que permitió reducciones del orden del 45% de los ingresos hospitalarios, 26% de días de estancia y del 50% de consultas al Servicio de Urgencias en el Hospital Universitario de Valme (19).

En este proceso se definen claramente los componentes esenciales de la atención: identificación, valoración integral, plan de asistencia continuada, asistencia domiciliaria, asistencia hospitalaria y atención a la persona cuidadora, las características de calidad para cada uno de los profesionales y actividades, y se formulan una serie de indicadores que permiten evaluar la implantación y seguimiento de este proceso (16). El proceso prevé la asistencia compartida entre médicos de familia en el ámbito de la atención primaria, e internistas en el ámbito hospitalario, estableciendo la comunicación personalizada como el

elemento potenciador de la interacción entre los diferentes ámbitos asistenciales. Para ello se plantea como elemento esencial del proceso la sectorización de los internistas creando la figura del internista de referencia, que puede favorecer la comunicación entre niveles asistenciales, introduciendo así a los profesionales hospitalarios en la dinámica de la gestión en base poblacional.

1.b. Interacciones farmacológicas

1.b.1 Definición

El concepto de interacciones farmacológicas engloba cualquier interrelación de los fármacos con otros factores presentes en un paciente que modifica la presencia o efectos de dicho fármaco en el organismo, siguiendo a Mallet, las interacciones de un fármaco pueden ocurrir con (20):

- otro fármaco
- la enfermedad
- alimentos
- alcohol
- hierbas medicinales
- el estado nutricional del enfermo.

Desde este punto trataremos exclusivamente las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad, por ello y para evitar confusiones, al referirnos a interacciones farmacológicas nos limitaremos a las interacciones entre dos o más fármacos y se especificará en su caso cuando se haga referencia a las interacciones fármaco-enfermedad.

Una interacción fármaco-fármaco se define como la respuesta farmacológica o clínica a la coadministración de una combinación de fármacos que resulta diferente del efecto anticipado conocido de los dos fármacos administrados por separado (21,22).

1.b.2 Mecanismos de interacciones farmacológicas

Según el mecanismo de interacción, las interacciones farmacológicas pueden clasificarse en farmacocinéticas y farmacodinámicas (22-26).

Las interacciones farmacocinéticas son mejor conocidas, e implican la interferencia que se puede producir en los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco.

Los procesos de liberación y absorción pueden ser modificados a través de las variaciones en el pH gástrico que pueden disminuir o aumentar la solubilidad de los fármacos según sus características químicas, el incremento o disminución de la motilidad intestinal, que disminuyen o aumentan el tiempo de exposición de los enterocitos al compuesto, o la reacción química entre compuestos como los cationes divalentes, presentes en los antiácidos comercializados, que pueden reducir la absorción de fármacos como las quinolonas o los inhibidores de la proteasa del VIH (23,28,29). El principal representante de fármaco que produce modificaciones de la absorción a través del incremento del pH gástrico es el omeprazol por su uso extendido, pero también el resto de los inhibidores de la bomba de protones. Los antiácidos producen disminución de absorción de algunos fármacos como la fenitoína (30).

El segundo grupo de interacciones farmacocinéticas y el más importante es el que se produce a través de las modificaciones del metabolismo de fármacos. Para que un fármaco pueda ser excretado a través de la bilis o la orina precisa que el compuesto sea modificado a través de procesos de oxidación o hidroxilación (fase I) y luego glucuronoconjugación (fase

II). La función de estos procesos es permitir que el fármaco se transforme en un compuesto más hidrofílico, que pueda eliminado por la orina o la bilis. A veces los metabolitos generados por procesos de fase I pueden ya ser excretados vía renal o biliar, y otras precisan procesos de metabolización fase II que habitualmente consisten en la conjugación con glucurónico u otros compuestos.

Se considera que los procesos de fase I son los más relevantes en interacciones farmacocinéticas, de hecho las interacciones más estudiadas han sido las producidas a través de la modificación de la actividad del citocromo p450 hepático, sobre la glicoproteína P y transportadores de aniones orgánicos (20,25,31-37).

Muchos fármacos sufren procesos de metabolización fase I, oxidación e hidroxilación, catalizados por el sistema CYP, este sistema consiste en una gran familia de isoenzimas que se encuentran en los hepatocitos o en los enterocitos del intestino delgado, y en menor grado en riñones, pulmones, cerebro y otros tejidos (38-41). La actividad del sistema CYP puede verse modificada por múltiples factores heredados o adquiridos: tabaquismo, alcohol, edad, polimorfismos genéticos de los enzimas, estado nutricional y enfermedades intercurrentes (42). Estos factores hacen que exista gran variabilidad interindividual e incluso en el mismo individuo en distintos momentos de su vida (43). Además las propias concentraciones del fármaco metabolizado pueden producir una inactivación dependiente de concentración de dicho sistema (31).

De todas las isoenzimas del CYP, las que catalizan el metabolismo de la inmensa mayoría de los fármacos son las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 (31). El más importante es el CYP3A4, que interviene en la depuración de más de la mitad de los fármacos disponibles actualmente (31), y junto al CYP3A5 componen más del 70% de los citocromos del intestino delgado, considerándose hoy día que el efecto de primer paso se produce realmente en el intestino delgado y no en el hígado (31,44-46). También está presente en el túbulo proximal renal humano de forma significativa (47). Se

han identificado múltiples inhibidores del CYP3A4: claritromicina, eritromicina, ritonavir, delarvidina, fluoxetina, fluvoxamina, verapamilo, diltiazem, gestodene, mifepristona, plantas medicinales y otros muchos (31).

La alteración de la actividad del sistema CYP puede ocurrir a través de tres mecanismos (31):

- inhibición reversible,
- inactivación casi irreversible e inhibición irreversible,
- inducción (31).

La inhibición reversible es la que ocurre en la mayoría de las interacciones entre fármacos que compiten por el mismo isoenzima CYP, que variará según las afinidades relativas de ambos compuestos por la enzima. Una molécula de alta afinidad se unirá al enzima impidiendo la unión de la segunda sustancia y así inhibiendo su biotransformación (48). La mayor parte de estas interacciones mediadas por inhibición competitiva ocurren en el intestino y el hígado (38), y no sólo en el hígado como se creía hace algunos años (efecto de primer paso “hepático”).

También puede que los metabolitos intermedios del fármaco den lugar a una unión covalente con un aminoácido del enzima o a un complejo de unión fuerte no covalente, llamada interacción “basada en mecanismo”, no reversible, que no carece de importancia pues puede ser provocada por fármacos de uso común como eritromicina y claritromicina, verapamil y diltiazem, pioglitazona y rosiglitazona, esteroides sintéticos como etinil-estradiol y otros muchos (31,48-51). Este tipo de interacción persiste tras la retirada del fármaco y desaparecer sólo tras la síntesis proteica del enzima catalizador (31). La gravedad de la inhibición enzimática depende de factores enzimáticos, de los fármacos y del paciente y su enfermedad (31,52).

Sin embargo, las interacciones no suelen ocurrir por un solo mecanismo, y así la mayor parte de los sustratos del sistema CYP presentan un considerable solapamiento con los del transportador glicoproteína P, estructura transmembrana con función dependiente de ATP, de reciente conocimiento (27,52-56), dos sistemas que parecen estar funcionalmente ligados y dirigidos a la detoxificación (31,57). Esta proteína de membrana plasmática reside en los enterocitos de la luz intestinal, los capilares de la barrera hematoencefálica y los túbulos renales (27,58,59). En estas localizaciones actúa como transportador activo extrayendo el fármaco de la célula, y por tanto modificando las concentraciones intracelulares de inhibidores e inductores de CYP3A4. Así se modifica la intensidad de la inhibición o inducción del isoenzima (57,60-64). Aunque algunos fármacos pueden inducir a la glicoproteína P, como algunos inhibidores de la proteasa de retrovirus (65), la mayoría de los sustratos de CYP3A4 son inhibidores de la glicoproteína P (27,66,67). La glicoproteína P dificulta el flujo de muchos fármacos de estructuras variadas a través de las estructuras mencionadas, devolviéndolos a la luz o permitiendo su ingreso si es inhibida (31). De este modo, los inductores de la glicoproteína P producen una disminución de las concentraciones de fármaco en el órgano diana, y los inhibidores el efecto contrario (27). La glicoproteína P está codificada en el gen MDR1, y existe variabilidad genética en su expresión, de modo que en unos individuos actúa más que en otros (57). Uno de los ejemplos de interacción grave por este mecanismo es la interacción quinidina-digoxina. La coadministración de ambos produjo un incremento del doble en las concentraciones de digoxina con una reducción del 40% en la cantidad de digoxina excretada a la luz intestinal, a un ritmo de casi un tercio por hora (57,68). Por ello muchos fármacos que interfieren con la actividad de CYP3A4 y glicoproteína P acaban siendo sustituidos por otros que no presentan dicha acción, como la eritromicina, ritonavir, fluoxetina, etc. (31). Otros fármacos pueden interactuar a través de otras isoenzimas CYP y glicoproteína P, como las fenotiazinas, cuyo metabolismo se cataliza a través de la CYP2D6, CYP1A2 y

glucuroniltransferasas, aunque también son inhibidores de la glicoproteína P, de forma similar a haloperidol (27).

El metabolismo fase II implica los procesos de conjugación de los metabolitos de los fármacos (27) con glucurónico, grupos acetilo, glutatión o sulfhidrilos. La principal familia de enzimas son las glucuroniltransferasas, de las cuales las más importantes son las uridin-5'-difosfato-glucuroniltransferasas, o UGT (27), catalizadoras de la adición de una molécula de glucurónico desde el donante UDP-glucurónico a diferentes grupos de sustratos, reacción que genera habitualmente un derivado inactivo biológicamente e hidrosoluble que puede excretarse rápidamente (69,70-71). Al igual que el sistema citocromo CYP, éstas se denominan a través de un sistema de números y letras (1A1, 1A4, 2B7, 2B15, etc.), y cada isoenzima posee sus propios sustratos, inhibidores e inductores (27). En el ser humano existen dos familias de UGT: UGT 1 y UGT2 y actualmente se conocen 20 isoenzimas. Aunque la mayor parte de las isoenzimas presentan actividad fundamentalmente en el hígado, existe actividad glucuroniltransferasa en estómago, yeyuno y riñón, con diferente presencia según la isoforma enzimática, la mayoría están presentes en hígado e intestino, otras en intestino y riñones y alguna sólo en riñón (71-73), y la diferente expresión fenotípica de los polimorfismos genéticos humanos respectivos de cada isoenzima (74). Las isoenzima UGT1A1 cataliza la glucuronidación de la bilirrubina y de forma interesante de 17- α -etinilestradiol (75,76). El síndrome de Gilbert y el síndrome de Crigglar-Najjar tipos 1 y 2 consisten básicamente en déficits congénitos de UGT1A1 (77), aunque no se ha conseguido establecer en pacientes con síndrome de Gilbert si existiría una predisposición a mayor gravedad, por ejemplo en las intoxicaciones por paracetamol.

Gracias a este sistema se producen conjugados hidrofílicos fácilmente excretables en bilis y orina. Al igual que la actividad glucuroniltransferasa, también existe actividad glutatióntransferasa y sulfotransferasa en el riñón (78). La N-acetil-transferasa es otra familia de enzimas metabolizadoras de fármacos importantes en el humano, que acetilan

endobióticos y xenobióticos, sobre todo tóxicos, a menudo revirtiendo el proceso de desacetilación catalizado por enzimas CYP. Existen dos familias de enzimas, NAT1 y NAT2, con actividad presente en múltiples tejidos que puede ser relevante en el metabolismo de fármacos como los moduladores selectivos del receptor androgénico no esteroideo, como el finasteride (79).

Los procesos de fase II son teóricamente menos relevantes en la clínica, sin embargo, fármacos como lamotrigina, olanzapina u opiáceos son metabolizados exclusivamente por glucuroniltransferasas, y para estos fármacos los mecanismos fase II son la clave para entender sus interacciones (27,30,80). Otros fármacos como propafenona, paracetamol, codeína, zidovudina, carbamazepina y lorazepam presentan interacciones a través de esta vía, y para otros como naproxeno, temazepam, morfina y diflunisal no se ha podido demostrar interacciones significativas a través de isoenzimas de la UGT (80).

Los fármacos que presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas, como las sulfamidas, pueden aumentar los niveles plasmáticos de fármaco libre de otros fármacos, y por ello de la fracción activa (81-83). Otros ejemplos son el aumento de niveles plasmáticos de valproato no unido a proteínas por coadministración de ácido acetilsalicílico (27), o de fenitoína por la adición de valproato al tratamiento anticomicial (84). De todos modos, parece que el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suele repercutir en efectos clínicos relevantes (82).

La excreción renal puede verse modificada por fármacos que modifican la excreción renal, p.e. furosemida y litio, o inhibiendo la secreción activa tubular, como ocurre con probenecid y penicilina, o cimetidina y metformina (85).

El resultado final de una interacción farmacocinética es el incremento o disminución del área bajo la curva de concentración-tiempo, que es relevante si el fármaco presenta un margen terapéutico estrecho, donde modificaciones de un 20-30% pueden ser suficientes para provocar reacciones adversas, y habitualmente no lo es para compuestos con margen

amplio, donde los cambios habrían de ser muy superiores para producir un efecto clínico significativo (86).

Por último, las interacciones farmacodinámicas son las más frecuentes, habiéndose identificado que un 60% de todas las interacciones farmacológicas detectables pueden ser de mecanismo farmacodinámico (24). A diferencia de las interacciones farmacocinéticas, las interacciones farmacodinámicas tienen un mecanismo fácilmente previsible si el mecanismo de acción del fármaco es conocido, una *cuestión de sentido común* (27), pero de magnitud impredecible en el paciente concreto, especialmente en pacientes sometidos a polifarmacia y con múltiples enfermedades. Los efectos de los fármacos son el resultado final de alcanzar su punto de acción, que dependerá de la situación funcional del paciente, las interacciones fármaco-enfermedad y los efectos combinados de los múltiples medicamentos entre sí (86-88). Aunque aún estamos lejos de conocer las características farmacogenéticas que pueden predecir en un paciente concreto su respuesta probable a los fármacos, existen ya tentativas preliminares de personalización de fármacos de farmacodinámica variable (89,90).

El mecanismo principal de estas interacciones es la sinergia de mecanismos de acción, confluyendo las acciones de ambos fármacos en un mismo punto, generalmente posterior al receptor diana. En mucha menor proporción, el antagonismo de los efectos farmacológicos sobre los receptores diana o en sus mecanismos posteriores puede ser causa de interacciones, por pérdida de sus efectos beneficiosos (24,27). Un ejemplo sencillo es la sumación del efecto anticolinérgico de los antidepresivos tricíclicos con otros fármacos de acción parasimpaticolítica, que puede favorecer la aparición de estreñimiento, retención urinaria, glaucoma y otros efectos relacionados con dichas acciones (27). En otras ocasiones, probablemente en la mayoría, la interacción farmacodinámica ocurre en un punto de la acción del fármaco posterior al receptor, como es el caso de la toxicidad digitálica favorecida por hipokaliemia inducida por furosemida. Sin embargo, fármacos de mecanismo de acción aún mal conocido como el metamizol pueden presentar interacciones difícilmente

previsibles. Los estudios farmacodinámicos más recientes sobre metamizol ponen de manifiesto una acción inhibidora no selectiva sobre las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1, COX-2), que sobre la COX-2 resulta muy superior a lo sospechado y teóricamente puede tener consecuencias adversas al ser coadministrado con fármacos antihipertensivos o diuréticos al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos (92) y favorecer la aparición de úlceras gastrointestinales. También puede bloquear el efecto antiagregante de aspirina a dosis bajas al competir con los efectos bloqueadores de la COX-1 (93), si bien en la práctica estos efectos han sido minusvalorados al ser considerado un fármaco seguro y de perfil similar al paracetamol, habiendo sido clasificado dentro del grupo de las fenacetinas como el paracetamol al que se atribuye acciones preferentes en una isoforma de la COX-1 denominada COX-1b o COX-3 (94).

Generalmente las interacciones farmacodinámicas suponen una potenciación del efecto secundario desfavorable del fármaco, como la inducción de úlceras por AINE (95) y la facilitación de su sangrado por uso concomitante con anticoagulantes orales o aspirina (96), o la hiperkaliemia por uso conjunto de espironolactona e IECA. A veces ocurre un antagonismo, como la posible reducción del efecto hipotensor de los IECA por AAS (97) y la mucho mejor demostrada de indometacina con IECA o ARAII (98). Por ello las RAM asociadas con mayor frecuencia a estos mecanismos son probablemente las mismas que las asociadas a los fármacos solos: efectos en el sistema nervioso central, gastrointestinales o cardiovasculares (99). De entre las interacciones farmacodinámicas más conocidas se encuentran las relacionadas con fármacos de acción en el sistema nervioso central (27) y antidiabéticos orales (100).

En la práctica, ambos tipos de interacciones se solapan, existiendo interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas a la par, como sucede con fármacos capaces de producir efectos adversos comunes, p.e. los antidiabéticos orales y los inhibidores de la

hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (IHMCoAR) (100,101), que comentaremos posteriormente.

1.b.3 Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas pueden producir variables consecuencias en el organismo, desde letales a mínúsculas y por tanto la relevancia clínica es el factor que sitúa determinadas interacciones farmacológicas en esenciales para la práctica clínica, mientras el la mayoría no se traducen en consecuencias clínicas. Además, estas consecuencias clínicas pueden ser evitables si son previamente reconocidas, de aquí su extremo interés, ya que siguiendo a Hansten y Horn, ningún paciente debiera estar expuesto a reacciones adversas como consecuencia de una interacción farmacológica.

En interacciones siempre hacemos referencia a “potencial” o “potencialmente”, debido en parte a que la expresión clínica de la interacción puede ser muy diferente entre un paciente y otro a causa de diferentes entornos ambientales, factores congénitos y de su enfermedad. Por otra los distintos sistemas de clasificación de interacciones fueron desarrollados en una época en que los mecanismos, e incluso las reacciones adversas consecuencia de las interacciones, eran poco conocidos. Por ello se han generado múltiples sistemas de identificación y clasificación de interacciones farmacológicas que difieren a veces grandemente. Cada día se conocen nuevas interacciones fármaco-fármaco y resulta cada vez más complejo elaborar listas de interacciones relevantes. Según Hansten y Horn, predecir el efecto clínico de una interacción en un paciente concreto puede resultar imposible, y debería desterrarse la generalización de interacciones por clase farmacológica (86).

De hecho, la mayoría de las interacciones farmacológicas requiere el conocimiento por el médico prescriptor, tanto de las interacciones publicadas como de las acciones farmacológicas y farmacocinética de los mismos, que le permita evitar la combinación de

ambos fármacos o modificar su dosis para que no llegue a producirse un efecto adverso con repercusión clínica. Sin embargo, es un hecho que los médicos no seamos conscientes de dichas interacciones (102-107). Durante un tiempo se depositaron grandes esperanzas en dispositivos informáticos de alerta, que nos permitieran sin esfuerzo identificar las interacciones (108,109), pero tales esperanzas han quedado devaluadas por su baja sensibilidad y especificidad. Por una parte sólo detectan dos tercios de las interacciones clínicamente relevantes, y por otro, como advierten algunos autores, alertan indiscriminadamente a los farmacéuticos sobre interacciones inespecíficas y triviales (110,111). Esto ocurre por unos dinteles de alerta delimitados excesivamente bajos, de modo que alertan sobre un número excesivo de interacciones farmacológicas, enumerando numerosas interacciones de escasa relevancia que hacen perder eficacia al dificultar la vigilancia sobre las realmente relevantes (106-113).

Por último, delimitar la gravedad de las reacciones adversas es un hecho subjetivo por parte del farmacéutico o clínico. En un trabajo se describía que el grupo farmacológico asociado con mayor frecuencia a reacciones adversas fue el de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, pues suelen producir disfunción eyaculatoria con gran frecuencia, y este efecto secundario previsible fue tomado como reacción grave (99), cuando realmente es un efecto conocido y que puede ser contrabalanceado por el efecto beneficioso de control de la depresión o ansiedad del paciente. Si este efecto contabilizó en 4 de 24 efectos adversos serios, la pregunta es ¿cuáles son los clasificados como significativos?

Según sus potenciales consecuencias clínicas las interacciones farmacológicas pueden clasificarse siguiendo a Sjöqvist, en el Swedish Physicians' Desk Reference, como:

- tipo A: probablemente sin relevancia clínica
- tipo B: relevancia clínica no establecida
- tipo C: clínicamente relevantes
- tipo D: potencialmente graves, con consecuencias serias en la salud.

Según dicha clasificación, las interacciones farmacológicas tipo C son aquellas que requieren un ajuste de dosis de los fármacos implicados o la monitorización clínica, analítica o de niveles de fármacos para detectar precozmente un evento adverso, y las tipo D deberían ser tratadas mediante la retirada de uno de los fármacos por su gravedad. Para los tipos A y B la interacción no influiría probablemente en la prescripción.

De forma análoga, otros autores utilizan una gradación para definir la gravedad de las interacciones farmacológicas. Stockley et al. utilizan una clasificación similar en 4 grados (114):

- 1) interacciones que producen efectos potencialmente mortales, o los fabricantes contraindican el uso concomitante de fármacos que las provocan;
- 2) interacciones que generan un riesgo importante para el paciente, siendo necesario ajustar las dosis o hacer un estrecho control del paciente;
- 3) interacciones que generan ciertas dudas de las consecuencias de uso concomitante, siendo necesario advertir a los pacientes sobre los posibles efectos adversos, ejercer cierto control de los efectos, o ambas cosas;
- 4) interacciones consideradas irrelevantes desde el punto de vista clínico, o ausencia de interacción con el uso concomitante.

Tatro et al. utilizan un sistema de gradación doble. Por un lado existe una gradación similar en “mayor”, “moderada” y “menor”. Por otro se establece un grado de significación del 1 al 5 basándose en dicha relevancia clínica y en la evidencia disponible en la literatura (21):

- 1) mayores con documentación científica de sospecha o superior, son graves y bien documentadas
- 2) moderadas con documentación científica de sospecha o superior

- 3) menores con documentación científica de sospecha o superior
- 4) mayor o moderada pero con documentación científica sólo posible
- 5) menores con documentación posible o cualquier grado cuya documentación indique que la interacción es improbable.

Las interacciones grado de significación 1 por tanto son establecidas, con descripciones de casos en los que han ocurrido graves consecuencias para la salud, como pueden ser la interacción de warfarina con sulfametoxazol, con riesgo de hematoma intraparenquimatoso o hemorragias diversas por sobredosificación de anticoagulante, avalada por 12 referencias bibliográficas que describen los efectos de la coadministración de warfarina con sulfamidas, o la interacción de macrólidos como eritromicina con quinolonas o terfenadina, capaz de inducir taquiarritmias ventriculares letales, sobre la cual existen más de 10 referencias bibliográficas que lo documentan (21). En cambio, otras interacciones medicamentosas potencialmente relevantes en la clínica, “mayores”, son clasificadas como de grado de significación 4 si la evidencia disponible es escasa, basada en estudios farmacocinéticos, pero no clínicos. Con este sistema se pretende que las decisiones del clínico respecto a las modificaciones del régimen terapéutico estén sustentadas con rigor científico.

Sin embargo el peor conocimiento existente sobre las interacciones farmacodinámicas puede influir negativamente en el abordaje clínico de estas interacciones, que puede quedar a merced de la experiencia del prescriptor o de la descripción de casos aislados. De este modo diferentes sistemas de clasificación pueden establecer diferentes grados de importancia clínica, y pueden ser motivo de confusión si no se conoce el método de evaluación realizado. Marcar un límite definitorio de relevante o no relevante es un hecho arbitrario, no obstante, que puede no resultar útil en la práctica clínica diaria y no protege de consecuencias médico-legales (86). Además debemos asumir que dada la complejidad del problema, establecer unas pautas puede tener su utilidad si conocemos las limitaciones

intrínsecas. Para entender mejor el problema de las interacciones farmacológicas, resulta didáctico adentrarse en ejemplos concretos.

Algunas interacciones han sido suficientemente relevantes y generalizadas para provocar la retirada del mercado de fármacos como el cisapride (115), la ya comentada troglitazona o el mifebradil (31). En otros casos se ha producido una progresiva sustitución por otros fármacos más seguros, como en el caso de la terfenadina o el astemizol, fármacos retirados del mercado estadounidense por la FDA.

De entre los fármacos mejor estudiados por el gran potencial de desarrollo de interacciones farmacológicas y la gravedad de sus repercusiones clínicas se encuentran antihiper glucemiantes, anticoagulantes orales y psicótrpos (116,117), incluyendo los fármacos más recientes (118-120). En la tabla 1.3 se muestran los más frecuentes y relevantes en la práctica clínica.

Tabla 1.3: Efectos adversos más frecuentes y graves relacionados con interacciones medicamentosas en un estudio sobre 18820 pacientes ingresados en hospitales de Gran Bretaña (121).

<i>Combinación de fármacos</i>	<i>Efectos adversos clínicos</i>
Warfarina y aspirina	Hemorragia gastrointestinal
AINE y aspirina	Efectos adversos gastrointestinales
Warfarina y fármacos que interaccionan	Diátesis hemorrágica (sobredosificación anticoagulante)
Combinaciones de diuréticos	Insuficiencia renal
Diuréticos e IECA	Insuficiencia renal
Digoxina y fármacos que interaccionan	Toxicidad digitálica
IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. AINE= antiinflamatorios no esteroideos	

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) precisan habitualmente la prescripción de múltiples fármacos tanto para evitar la hiperglucemia como para reducir al máximo el elevado riesgo cardiovascular que presentan. Por ello se preconiza la coadministración de fármacos antihiper glucemiantes, IHMCoAR, antihipertensivos y antiplaquetarios (122) para reducir al máximo los factores de riesgo cardiovasculares, incrementándose a lo largo de la evolución conforme van apareciendo complicaciones micro y macrovasculares (123-125).

Los antidiabéticos orales, también denominados antihiperoglucemiantes, interaccionan entre sí y con los antihipertensivos por mecanismos farmacodinámicos, ya que los segundos facilitan los efectos antihiperoglucemiantes generalmente al reducir la insulínresistencia, si bien los mecanismos farmacocinéticos son muy frecuentes y han sido extensivamente estudiados (101). Al actuar por diferentes mecanismos de acción, los antidiabéticos orales producen efectos aditivos al ser coadministrados, permitiendo obtener objetivos terapéuticos que en monoterapia son a menudo difíciles de alcanzar (101,124,125), habiéndose demostrado la eficacia y seguridad de dichas combinaciones en múltiples ensayos clínicos (126-130) y por ello la inmensa mayoría de los pacientes diabéticos acaban encontrándose bajo tratamiento con dos o más fármacos antihiperoglucemiantes. Cuando se añade un nuevo antihiperoglucemiante al régimen es necesario incrementar la frecuencia de los controles glucémicos para comprobar que el efecto resultante sea el deseado, mejorar el control glucémico, y no la provocación de efectos adversos, las hipoglucemias (131). Este hecho es generalmente reconocido, pero si se añade un fármaco de diferente clase no suele estimarse la posibilidad de facilitación de hipoglucemias, más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal (132). A excepción de la metformina, que no se metaboliza ni inhibe el metabolismo de otros fármacos (133,134), sulfonilureas, meglitinidas y tiazolidinodionas presentan interacciones farmacocinéticas múltiples (101), en su mayoría sin relevancia clínica salvo para desencadenar hipoglucemias (135). De entre las más relevantes se encuentra la interacción con fibratos como el gemfibrozilo y repaglinida (101,136), y sulfonilureas con inhibidores del sistema CYP450 como cimetidina o ranitidina, ketoconazol y fluvoxamina (101). Además los IECA pueden disminuir la insulínresistencia en los diabéticos tipo 2, asociándose a la aparición de hipoglucemias graves sin haberse encontrado interacciones farmacocinéticas significativas (137-141). Sin embargo, la valoración clínica debe sustentarse en el balance del cociente riesgo-beneficio, y los beneficios de protección cardiovascular y renal de la asociación con IECA sobrepasan ampliamente el contrapunto de la posibilidad

de hipoglucemia grave, de muy baja incidencia (101). El juicio clínico basado en las pruebas debe sustentar siempre las decisiones terapéuticas para promover siempre una prescripción de calidad.

Se han evaluado distintas combinaciones de antidiabéticos orales con IHMGC_oAR y algunas como pioglitazona con simvastatina resultan seguras pese a una teórica interacción común en el CYP3A4 (142), a diferencia del incremento de 4 veces de riesgo de hepatopatía en la coadministración de atorvastatina y troglitazona incluso a dosis bajas de ambos fármacos, que motivó la retirada de ésta última (143). Asimismo las combinaciones de antidiabéticos orales han sido ampliamente estudiadas y publicadas (144-149).

A diferencia de la fenformina, la metformina posee una capacidad muy inferior de inducir acidosis láctica, rara complicación pero con una mortalidad asociada del 50% (150-156). Este efecto está mediado por mecanismos múltiples que incluyen la reducción de la actividad de la piruvatodeshidrogenasa y el transporte de los agentes reductores en las mitocondrias, favoreciendo el metabolismo anaerobio, con acumulación de los precursores del ciclo de Krebs e incremento de la conversión de piruvato a lactato por bloqueo de la piruvatodeshidrogenasa. Estos mecanismos están potenciados en la insuficiencia renal, por reducción del aclaramiento de lactato y piruvato, que incrementan el riesgo de acidosis láctica (154,157). Además la metformina se elimina vía secreción tubular renal y varios fármacos pueden competir con dicha secreción tubular favoreciendo la acumulación del fármaco, incrementando los riesgos, si bien la interacción farmacocinética puede ser de mucha menor importancia que las enfermedades de base del paciente, especialmente aquellas situaciones en las que la función renal cae de forma aguda por deshidratación o uso de contrastes iodados (158). Probablemente ésta sea la causa de algunos casos descritos por asociación de múltiples fármacos como diuréticos, celecoxib y candesartán (159), o nefrotóxicos como contrastes radiológicos y gentamicina (160) y de la ausencia absoluta de casos en los ensayos clínicos, donde se excluyen los pacientes de riesgo (156).

Los fármacos con mayor riesgo de producir efectos indeseados graves son los que presentan un margen terapéutico estrecho, que son capaces de inducir toxicidad grave cuando superan dicho margen. De entre los fármacos con estrecho margen terapéutico, los más utilizados son anticoagulantes orales (162) y digoxina, que probablemente sean los de mayor interés clínico en cuanto a interacciones farmacológicas.

Cualquier inhibidor del CYP2C9, pero sobre todo cotrimoxazol, delavirdina, efavirenz, isoniazida, fluconazol, metronidazol, miconazol, sulfametoxazol y voriconazol (162,163) puede incrementar los efectos anticoagulantes del acenocumarol, de extenso uso en España, y de warfarina (tabla 1.4). No obstante, los enantiómeros R-warfarina, con menor potencia, se metabolizan a través de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 (163,164). Asimismo, son fármacos que se unen a proteínas plasmáticas en proporción considerable, por ello otros medicamentos con afinidad por las proteínas plasmáticas como las sulfamidas o antiinflamatorios no esteroideos pueden desplazarlos de su unión, incrementando los niveles de fármaco libre y por ende de su efecto anticoagulante, tratándose ésta de una interacción prevalente (163). Por mecanismo farmacodinámico, los antibióticos que eliminan la flora anaerobia intestinal productora de vitamina K pueden producir sumación de distintos mecanismos anti-vitamina K e incrementar el INR, efecto más probable en los pacientes que realizan una dieta estricta sin vitamina K (164), o los fármacos que pueden producir úlceras (AINE) pueden desencadenar el evento adverso incluso encontrándose el anticoagulante dentro del rango terapéutico. Las consecuencias de la interacción pueden ser muy graves, provocando hemorragias cerebrales, o sangrado por úlceras gastroduodenales o colónicas inadvertidas o por divertículos colónicos o angiodisplasias de intestino, frecuentes en ancianos.

Algunos inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa pueden producir interacción significativa con los anticoagulantes orales, con resultado de incremento importante del INR e incluso muerte por hemorragia intracraneal (169).

Tabla 1.4: Fármacos que interactúan con los efectos de los anticoagulantes orales (165-168).

<i>Fármacos que reducen el efecto de los anticoagulantes orales</i>	<i>Fármacos que incrementan el efecto de los anticoagulantes orales</i>
Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Antiepilépticos (fenobarbital, carbamazepina, primidona, fenitoína)	Antiácidos y antiulcerosos (cimetidina)
Antiinfecciosos (rifampicina)	AINE (la mayoría, AAS y salicilatos especialmente, paracetamol en uso crónico a altas dosis, celecoxib, rofecoxib)
Antineoplásicos (aminoglutetimida)	Antiagregantes plaquetarios (dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel)
Antirretrovirales (ritonavir)	Antiarrítmicos (propafenona, quinidina, amiodarona)
Hipolipemiantes (colestiramina)	Antiinfecciosos (isoniazida, metronidazol, cotrimoxazol)
Otros (azatioprina, raloxifeno)	Antidepresivos ISRS
	Antidiabéticos orales (glibenclamida)
	Antiepilépticos (fenitoína)
	Antifúngicos sistémicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, terbinafina, miconazol)
	Antineoplásicos (tamoxifeno, 5-fluorouracilo)
	Esteroides anabolizantes
	Hipolipemiantes (fibratos, estatinas)
	Hormonas tiroideas
	Otros (alopurinol, saquinavir, danazol, disulfiram, glucagón, heparinas, vitamina E > 500 mg/día)

Aunque atorvastatina no presenta interacciones significativas con warfarina (170), simvastatina puede inhibir de forma importante la actividad del CYP3A4, produciendo incremento en los niveles plasmáticos del enantiómero R-warfarina, que a su vez inhibe el metabolismo del enantiómero S-warfarina, dando lugar a efectos deletéreos, por ejemplo cuando se sustituye atorvastatina o pravastatina por simvastatina en un paciente bajo tratamiento anticoagulante oral (169,171-174). Por ello, ante una modificación del hipolipemiente, de dosis o principio activo, debe realizarse un análisis del tiempo de protrombina en pocos días para comprobar que no existe una sobredosificación relativa causada por dicha interacción medicamentosa.

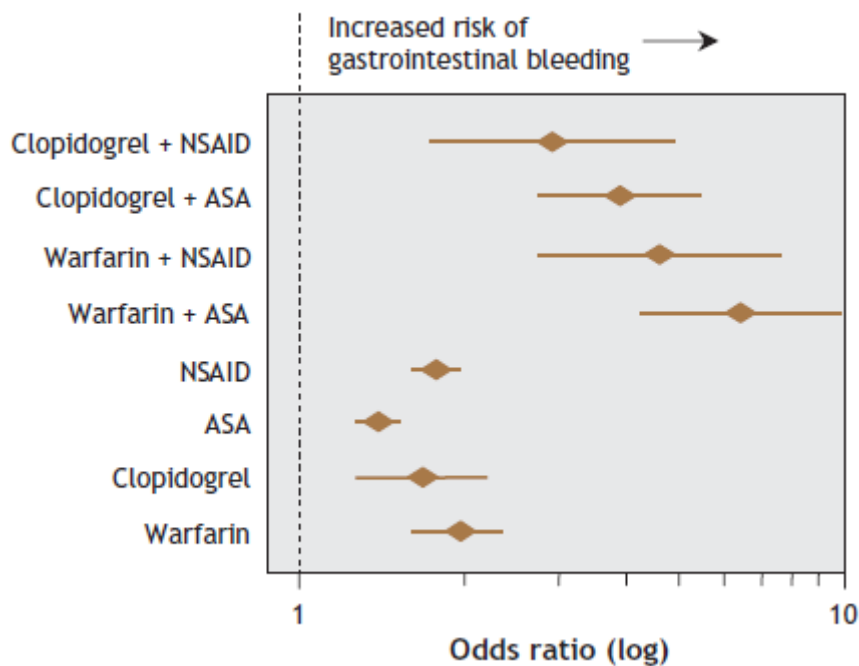


Figura 1.5: Riesgo de hemorragia gastrointestinal, en odds ratios con IC95%, entre los pacientes bajo prescripción con AAS, clopidogrel, warfarina y cualquier tipo de AINE, solos y en combinación según datos de la Base de Datos de Investigación en Medicina General del Reino Unido (United Kingdom General Practice Research Database) (175).

Los antiagregantes plaquetarios utilizados en enfermedades cardiovasculares para reducir el riesgo de nuevos eventos trombóticos tienen asociado un riesgo de hemorragia gastrointestinal, aproximadamente del doble respecto a los individuos que no los utilizan (175), menor pero significativo también para AAS a dosis de 100 mg/día o menos (176). Al asociar antiagregantes a AINE o anticoagulantes orales, el riesgo de hemorragia gastrointestinal o intracraneal y de incrementar la gravedad de éstas se multiplica como demuestran metaanálisis de ensayos clínicos (177,178) y estudios poblacionales (175). Estos riesgos inherentes a los fármacos son muy superiores en pacientes ancianos o con comorbilidad (179).

Además de inducir úlcera gastrointestinal o erosiones, tanto gástricas como colónicas, los AINE tienen asociado un incremento del riesgo de insuficiencia renal aguda, que puede dejar secuelas irreversibles, sobre todo por mecanismos hemodinámicos al

inhibir la producción de prostaglandinas vasodilatadoras que permiten un adecuado flujo renal (180).

Además existen antagonismos farmacodinámicos, como la reducción de la capacidad antiagregante de clopidogrel por atorvastatina (181), pero de significación clínica discutible (182).

Los nuevos antidepresivos, ISRS e ISNRS, pueden producir efectos adversos e interacciones farmacológicas con elevada frecuencia (100,183-185), pero generalmente éstas carecen de gravedad o incluso de significación real (186). Por ejemplo, la coadministración en voluntarios sanos de escitalopram con omeprazol produjo incrementos significativos, del 50% en el área bajo la curva de escitalopram, pero no se tradujo en efectos clínicos detectables, probablemente por la excelente tolerabilidad de este fármaco, al menos en jóvenes sin patología concomitante (187). Sin embargo, cuando son coadministrados con otros fármacos pueden incrementarse los riesgos de presentar síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal (188-190), disfunción sexual o potenciar los efectos anticolinérgicos de otros fármacos. Además, en ancianos incrementan el riesgo de caídas (191-195), especialmente la paroxetina, y ese efecto sí es realmente relevante y frecuente por su morbimortalidad al suponer un aumento del riesgo de fractura de cadera, con una mortalidad significativa. La fluoxetina puede incrementar el área bajo la curva concentración-tiempo y la vida media de alprazolam, fármaco que se asocia con gran frecuencia en la prescripción a los ISRS, provocando un incremento en sus concentraciones plasmáticas del 30-40%, con consecuencias clínicas detectadas en forma de deterioro de la función psicomotriz (196-198). Este efecto farmacocinético y clínico no se observó con la coadministración de dosis múltiples de citalopram y alprazolam, por tanto no es un efecto de clase, de hecho con citalopram la vida media de alprazolam se reduce ligeramente, hecho que puede beneficiar a los ancianos (198). Este fenómeno se debe a la diferente capacidad de inhibición del CYP3A4 de fluoxetina y citalopram (199-200). De hecho cualquier inhibidor potente del

CYP3A4 como eritromicina o ketoconazol puede incrementar las concentraciones de alprazolam (201-206). La fluvoxamina es un inhibidor moderado a potente de múltiples isoenzimas del sistema CYP y puede interactuar con una gran cantidad de medicamentos, y fluoxetina y paroxetina inhiben la CYP2D6, incrementando los niveles de múltiples antidepresivos tricíclicos, pero el resto de ISRS no se comporta de este modo (201). Cuando se asocia ISRS a AINE, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales incluso graves puede incrementarse de forma importante, atribuyéndose a mecanismos farmacodinámicos por sinergia del efecto adverso por parte de ambos grupos, aunque también se aducen mecanismos farmacocinéticos (207,208). Los mecanismos farmacocinéticos también han resultado discrepantes en las interacciones demostradas de ISRS con digoxina, similares con fluvoxamina y otros ISRS, con odds ratio en torno a 3 para toxicidad digitálica, y que también se observó con otros grupos farmacológicos como antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas (209). De nuevo citalopram resulta el menos inculpado (210).

En pacientes con demencia, cualquier fármaco de acción en el sistema nervioso central puede producir un deterioro clínico relevante. Los pacientes que están bajo tratamiento con un anticolinesterásico, como rivastigmina, donepezilo o galantamina, y a los que se añade otro de efectos anticolinérgicos, como los antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos o biperideno, pueden sufrir un empeoramiento de su capacidad funcional incluso a largo plazo, sin que su médico advierta de los peligros de la combinación (210). Esto es esencial porque el uso de estos fármacos está incrementando y un gran número de ancianos está expuesto a estos grupos farmacológicos (212). Los antidepresivos tricíclicos incrementan el riesgo de caídas y producen efectos secundarios anticolinérgicos como retención urinaria, glaucoma, síncope y delirium, que pueden ser potenciados por otros fármacos con efecto anticolinérgico (183,192,212-217), riesgo que no ha descendido con los más recientes inhibidores de la recaptación de serotonina (192).

Otros fármacos son importantes desde el punto de vista clínico por su uso extendido, aunque intrínsecamente no sean capaces de inducir toxicidad grave. Los inhibidores de bomba de protones producen una inhibición de la secreción gástrica de ácido proporcional a la dosis administrada, y por ello las interacciones inducidas por la disminución o incremento de absorción dependientes del pH gástrico son variables en función de la dosis de IBP administrada. Así la reducción en la absorción de carbonato de calcio oral no es probablemente relevante en pacientes con secreción basal normal de ácido gástrico a dosis de 20 mg. de omeprazol, pero sí puede serlo a partir de 40 mg. diarios. Por otra parte el omeprazol no sólo actúa en la bomba de protones del estómago, sino también de los osteoclastos, pudiendo inhibir su efecto de reabsorción ósea. Este efecto no varía prácticamente entre dosis de 20 y 40 mg./día y por ello las dosis de 20 mg./día son seguras en cuanto a coadministración con tratamientos antirresortivos en la osteoporosis, y pueden reducir la eficacia a partir de 40 mg./día. Este efecto es aún más importante si tenemos en cuenta que ambos grupos de fármacos son administrados durante largos periodos de tiempo, generalmente superiores a dos años (218).

Los anticomiciales fenitoína y fenobarbital inducen la actividad de la isoenzima UGT1A1, en más del 50% (77).

Finalmente, no todas las interacciones son deletéreas. Se conoce el potencial terapéutico de varias interacciones clásicas como la asociación de levodopa-carbidopa o de saquinavir-ritonavir, que permiten utilizar el primer fármaco a dosis manejables. Esto ha sido definido como potenciación, al incrementarse la potencia del primer fármaco permitiendo sus efectos favorables (219). En otros casos asociar fármacos de mecanismo diferente puede ser útil para prevenir las previsibles reacciones adversas sin perder la eficacia clínica, como el caso de asociar furosemida a espironolactona u otros diuréticos ahorradores de potasio. En otras ocasiones un paciente crónico que recibe múltiples fármacos puede presentar reacciones adversas cuando se retira uno de ellos con la buena intención de evitar

interacciones potencialmente relevantes. Un ejemplo es un joven con epilepsia y asma bronquial que recibía carbamazepina y teofilina y uno de sus médicos le retiró el primer fármaco. A partir de este punto el chico comenzó con un cuadro de deterioro cognitivo por toxicidad a causa de toxicidad por teofilina, cuyo metabolismo ya no estaba inducido por la carbamazepina. Ante un paciente estable puede ser preferible no modificar fármacos establecidos a largo plazo (220).

Por último, debe guardarse cautela ante la seguridad a largo plazo de los fármacos más recientes, puesto que la aparición de reacciones adversas graves pero raras no suele ponerse de manifiesto hasta el uso extensivo del fármaco en la población. En 1998 se publicó que la cerivastatina era segura y con bajo potencial de producir efectos adversos graves o interacciones relevantes basándose en el perfil farmacocinético (221). Numerosos efectos adversos se producen en un mínimo porcentaje de pacientes a los que se administra el fármaco, especialmente los efectos adversos idiosincrásicos, pero éstos pueden ser mortales, como las hepatitis agudas tóxicas, la acidosis láctica o la miopatía con rhabdomiolisis inducida por cerivastatina en algunos pacientes. Sólo la utilización a gran escala del preparado terapéutico puede poner de manifiesto dichos eventos adversos

1.c. Interacciones farmacológicas en pacientes pluripatológicos y ancianos. Implicaciones en la asistencia sanitaria y consumo de recursos

Alrededor de un 30% de los ingresos hospitalarios en pacientes de 65 años o mayores ocurren debido a eventos adversos por fármacos (222). El 94% de los pacientes pluripatológicos (16) está sometido a polifarmacia, definida como la prescripción simultánea de cinco o más fármacos, suponiendo un riesgo inherente de aparición de interacciones medicamentosas. Estas cifras son al menos 2-3 veces más altas que las reconocidas en población general anciana (223). Si sabemos por datos previos que un 4,4% de los mayores de 70 años está expuesto al menos a una interacción farmacológica potencialmente grave

(224) es de esperar que las cifras en los pacientes pluripatológicos sean aún superiores. Estas interacciones pueden modificar la eficacia o el perfil de seguridad de uno o más medicamentos implicados, con potenciales consecuencias clínicas graves por incremento de la intensidad de los efectos adversos o por reducción de su eficacia terapéutica (225).

En este grupo de población la fragilidad es una característica común. Los pacientes frágiles están expuestos a un mayor deterioro ante cualquier evento clínico, que puede producir consecuencias nefastas en su estado de salud, aumentando su dependencia funcional y su sintomatología, no sólo durante el evento agudo, sino de forma persistente (15) .

Las interacciones entre el fármaco y la enfermedad son particularmente interesantes y complejas en el grupo de pacientes pluripatológicos. La insuficiencia renal y hepática producen cambios fisiológicos múltiples. Se conocen la inhibición de la actividad de las UGT por bilirrubina y la disminución de la actividad de enzimas del sistema CYP, de UGT y de la glicoproteína P y transportadores de aniones orgánicos en la insuficiencia renal crónica (226).

Los factores favorecedores de interacciones farmacológicas en un paciente son múltiples e implican las diversas dimensiones de la prescripción (227-229):

- factores del sistema sanitario: acceso a información, tiempo por consulta, fragmentación de la asistencia, etc.;
- factores del prescriptor: dificultades de comunicación o acceso a la información;
- factores del paciente: cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que suceden por una mayor edad.

Estos factores se acumulan en los pacientes pluripatológicos a causa de la mayor complejidad, que requiere un mayor tiempo por consulta, multiplicidad de prescriptores a menudo no coordinados (230), dificultades del médico de atención primaria para obtener

toda la información clínica necesaria obtenida en el área especializada, presencia de insuficiencia renal, mayor sensibilidad del nodo sinoauricular o presencia de insuficiencia cardíaca u otras comorbilidades como meros ejemplos (13,231-234), de modo que puede ser muy difícil incluso evitar interacciones graves antes de que ocurran, favoreciendo sus consecuencias clínicas. El incremento de la edad de la población y asimismo de la prevalencia de enfermedades crónicas en gran parte por la mejora de su pronóstico, que conllevan un aumento en la prescripción farmacológica, incrementándose el número de fármacos por paciente, han llevado a considerar los eventos adversos a fármacos como un problema emergente en la asistencia sanitaria actual. Los pacientes pluripatológicos están mayoritariamente polimedcados, de forma obligada, al aplicarse las guías de práctica clínica diseñadas para enfermedades crónicas aisladas, y a menudo influidos por la coprescripción de múltiples especialidades (235,236). Esta polifarmacia se asocia al uso de medicación inapropiada en ancianos, errores de medicación como duplicidad y a incremento de la exposición a interacciones farmacológicas (237-239).

Además, los pacientes pluripatológicos están particularmente expuestos a una mayor gravedad de estos eventos adversos, motivado por su fragilidad clínica y el declinar fisiológico (deterioro de función renal, hepática, y/o cardíaca, diabetes mellitus, deterioro cognitivo, otras comorbilidades, etc.), que los exponen a peores consecuencias de las interacciones farmacológicas en frecuencia y gravedad (240). Se han atribuido a la edad avanzada cambios en todos los procesos farmacocinéticos, desde modificaciones de absorción por mayor prevalencia de aclorhidria gástrica, variaciones del volumen de distribución por pérdida de masa grasa y masa magra, y excreción renal y hepática (tablas 1.5 y 1.6) (29).

Los cambios asociados a la pérdida de tejido graso y masa muscular, así como la mayor prevalencia de enfermedad renal crónica son hechos evidentes.

Tabla 1.5: Cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden repercutir en la farmacocinética de los fármacos cardiovasculares (29).

<i>Cambios fisiológicos relacionados con la edad avanzada que pueden afectar a los fármacos cardiovasculares</i>			
<i>Proceso</i>	<i>Cambio fisiológico</i>	<i>Resultado</i>	<i>Fármacos afectados</i>
Absorción	↓ producción de ácido gástrico Enlentecimiento del vaciado gástrico Hipomotilidad intestinal ↓ flujo sanguíneo intestinal ↓ área de absorción	↓ disolución de los comprimidos ↓ hidrosolubilidad de los fármacos básicos ↓ absorción de fármacos ácidos ↓ oportunidad de absorción de fármacos	
Distribución	↓ masa corporal ↑ proporción de la grasa corporal ↓ albúmina plasmática ↑ alfa-1-glicoproteína ácida por edad y enfermedades alteración de la perfusión tisular relativa	↑ volumen de distribución de los fármacos muy liposolubles ↓ volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles Cambios en la fracción libre de los fármacos y de los niveles plasmáticos de los fármacos ligados a proteínas plasmáticas	↓ betabloqueantes y alfa-agonistas centrales ↓ digoxina e IECA ↑ disopiramida, warfarina, lidocaína y propranolol
Metabolismo	↓ masa hepática ↓ flujo sanguíneo hepático ↓ capacidad metabólica hepática	Acumulación de los fármacos con metabolismo hepático	↑ propranolol, nitratos, lidocaína, diltiazem, warfarina, labetalol, verapamil, mexiletina
Excreción	↓ filtración glomerular, la función tubular y el flujo sanguíneo renal	Acumulación de fármacos que se excretan por los riñones	↑ digoxina, IECA, antiarrítmicos, atenolol, sotalol, nadolol

Tabla 1.6: Correlaciones entre los factores de los fármacos y factores de los pacientes favorecedores de reacciones adversas medicamentosas en el paciente pluripatológico.

<i>Características de los fármacos</i>	<i>Características de los pacientes</i>
Efectos adversos graves (p.e. AINE e insuficiencia renal o hemorragia digestiva alta, insuficiencia cardíaca)	Fragilidad clínica, disminución de la reserva funcional cardíaca y renal, de la complianza aórtica, del flujo vascular gastrointestinal y mecanismos de protección de la mucosa gástrica
Efectos secundarios graves (bradicardia o bloqueo AV por digoxina, síndrome confusional agudo)	Cambios fisiológicos (disfunción nodo SA y AV, enfermedad degenerativa del sistema de conducción cardíaco), deterioro cognitivo
Margen terapéutico estrecho (digoxina, anticoagulantes orales)	Deterioro de función renal y/o hepática, disminución de masa magra y grasa
Curva dosis-respuesta acentuada	Cambios fisiológicos, deterioro de función renal/hepática, disfunción cognitiva, disminución de la sensibilidad de los barorreceptores
Metabolismo hepático saturable	Polifarmacia, disminución de volumen y flujo hepáticos
Necesidad del fármaco en la enfermedad en cuestión (p.e. anticoagulación en embolismo pulmonar)	Coexistencia de múltiples enfermedades simultáneas (p.e. ICC, embolismo pulmonar, enfermedad renal crónica, úlcus péptico)

Sin embargo, algunos de estos cambios no están suficientemente documentados, como las correlaciones entre la reducción en el contenido hepático de CYPs (241) y una posible menor actividad metabolizadora de fármacos (242). Esta menor capacidad estaría relacionada con la disminución del tamaño y flujo hepáticos, que pueden alcanzar un 17-46% (243-245), y parece existir una relación entre esos cambios y la actividad CYP2D6, CYP2C19 y CYP1A2, pero no para la más importante isoenzima CYP3A4 (246,247). Este hecho se reflejaría en una menor inducibilidad de los enzimas CYP que ocurre con la edad

avanzada (248-250). Aunque estudios más recientes ponen en duda este hallazgo de estudios realizados hace treinta años (247,251,252); en relación a un fármaco cuya farmacocinética es compleja, sensible a interacciones y bien conocida como la ciclosporina no se han encontrado diferencias en los pacientes con edad más avanzada (253).

En los pacientes fumadores existe una inducción de la isoenzima UGT1A1 (77) que favorece la glucuronoconjugación de los compuestos. En pacientes con insuficiencia renal crónica están alterados numerosos aspectos farmacocinéticos (Tabla 1.7).

Tabla 1.7: Cambios fisiológicos relacionados con la enfermedad renal crónica que pueden repercutir en la farmacocinética de los fármacos (254).

<i>Cambios farmacocinéticos relacionados con la enfermedad renal crónica</i>			
<i>Proceso</i>	<i>Cambio fisiológico</i>	<i>Resultado</i>	<i>Fármacos afectados (ejemplos)</i>
Absorción	Enlentecimiento del vaciado gástrico Edema gastrointestinal si síndrome nefrótico o edemas intensos	↓ disolución de los comprimidos ↓ solubilidad de los fármacos básicos ↓ oportunidad de absorción de fármacos	
Distribución	↓ masa corporal ↓ proporción de la grasa corporal ↓ albúmina plasmática ↓ unión a tejidos (digoxina)	↑ volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles (digoxina) Cambios en la fracción libre de los fármacos y de los niveles plasmáticos de los fármacos ligados a proteínas plasmáticas	↑ IECA ↑ fracción libre de fenitoína, valproico y AAS ↑ IHMGCoAR y fibratos ↓↑ digoxina
Metabolismo	↓ ó ↑ actividad metabólica hepática	Variable	
Excreción	↓ filtración glomerular, la secreción y reabsorción tubular y el flujo sanguíneo renal	Acumulación de fármacos que se excretan por los riñones	↑ digoxina, IECA, antiarrítmicos, atenolol, sotalol, nadolol ↑ insulina, sulfonilureas, metformina y acarbosa ↑ opiáceos ↑ alopurinol, antiH2 ↑ vancomicina, aminoglucósidos, trimetoprim ↑ triamterene

Asimismo en la enfermedad hepática crónica con hipertensión portal y distintos grados de insuficiencia hepática pueden existir múltiples cambios que modifican la distribución y el aclaramiento de fármacos (Tabla 1.8). Uno de los aspectos más relevantes es la dificultad para predecir el metabolismo hepático de los fármacos, ya que ni los marcadores biológicos de función hepática existentes ni el estadio de Child-Pugh o MELD se correlacionan con dicho metabolismo (255). En algunas enfermedades puede estar disminuida la concentración de proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina disminuye

en la insuficiencia hepática y renal y la alfa-1 glicoproteína ácida aumenta por efectos de la edad y algunas enfermedades (255,267,268).

Tabla 1.8: Cambios farmacocinéticos relacionados con la enfermedad hepática grave (255-266).

<i>Cambios farmacocinéticos relacionados con la enfermedad hepática grave</i>			
<i>Proceso</i>	<i>Cambio fisiológico</i>	<i>Resultado</i>	<i>Fármacos afectados (ejemplos)</i>
Absorción	↓↑ vaciamiento gástrico ↑ permeabilidad en gastro-patía de la hipertensión portal Edema gastrointestinal	↓ disolución de los comprimidos ↓ solubilidad de los fármacos básicos ↓ oportunidad de absorción de fármacos	Furosemida (enlentecimiento de absorción)
Distribución	↓ masa corporal ↓ proporción de la grasa corporal ↓ albúmina plasmática ↓ unión a tejidos (digoxina)	↑ volumen de distribución de los fármacos hidro-solubles (digoxina, β-lactámicos) Cambios en la fracción libre de los fármacos y de los niveles plasmáticos de los fármacos ligados a proteínas plasmáticas	↑ IECA ↑ fracción libre de fenitoína, valproico y AAS ↑ IHMGCoAR y fibratos ↓↑ digoxina
Metabolismo	↓ actividad metabólica hepática ↓ flujo sanguíneo hepático		↑ clometiazol, morfina, pentazocina, propoxifeno, ↑ praziquantel ↑ mononitrato de isosorbide, nitroglicerina, labetalol ↑ tacrina, doxepina, imipramina, mianserina, sertralina, venlafaxina ↑ prometazina ↑ fluvastatina, lovastatina ↑ sumatriptán
Excreción	Si síndrome hepatorenal: ↓ filtración glomerular, la secreción y reabsorción tubular y el flujo sanguíneo renal	Acumulación de fármacos que se excretan por los riñones	↑ digoxina, IECA, antiarrítmicos, atenolol, sotalol, nadolol ↑ insulina, sulfonilureas, metformina y acarbosa ↑ opiáceos ↑ alopurinol, antiH2 ↑ vancomicina, aminoglucósidos, trimetoprim ↑ triamterene

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden producir hipotensión e insuficiencia renal aguda en pacientes ancianos con depleción de volumen excesiva, por ejemplo tras haber utilizado diuréticos de asa, cuando los IECA son utilizados a dosis altas (29). Además pueden inducir hiperkaliemia con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, sobre todo en aquéllos con disfunción renal, que obliga a realizar controles periódicos de bioquímica sanguínea. Sin embargo han demostrado un importante efecto sobre la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio y/o

insuficiencia cardiaca, por tanto deben ser utilizados y considerar las precauciones de uso establecidas (29) (269-273).

En muchos enfermos pluripatológicos, la función renal está disminuida, transitoria o progresivamente. Los fármacos de eliminación fundamentalmente renal como los aminoglucósidos pueden presentar mayor toxicidad debido a la mayor variabilidad en la eliminación renal, sin poderse estimar con suficiente precisión el aclaramiento a través de la creatinina plasmática, pues los nomogramas y fórmulas como la Modification of Diet in Renal Disease Study o de Levey (MDRD) ofrecen peor precisión en la franja etaria de mayores de 70 años (274,275). Por ello se recomienda la monitorización de niveles plasmáticos y la administración en dosis única diaria, para reducir la posibilidad de toxicidad (276). En algunos casos como el de la digoxina, es evidente que la frecuente enfermedad renal crónica o disfunción renal aguda durante las exacerbaciones puede facilitar su toxicidad (277,278).

Además existen diferencias fisiológicas en cuanto a la respuesta a los fármacos. Estas diferencias son evidentes para los simpaticolíticos y parasimpaticolíticos. Los ancianos son más sensibles a los efectos bradicardizantes de los betabloqueantes, alfabloqueantes y anticolinérgicos, pese a una menor sensibilidad de los receptores adrenérgicos (279-282). La enfermedad degenerativa del sistema de conducción cardiaco es prevalente en pacientes de edad avanzada, y no es raro que un betabloqueante o calcioantagonista no dihidropiridínico favorezca un bloqueo auriculoventricular de alto grado (29). Pese a ello los betabloqueantes reducen el riesgo de muerte en 25-30% en ancianos con síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca y su uso está bien establecido (283-289). En personas mayores de 70 años, las tiazidas pueden producir hiponatremia con un riesgo cuatro veces mayor (odds ratio 3,87, IC 95% 2,49-6,00) al de los más jóvenes, aunque es grave en menos del 4% de los pacientes y depende de la dosis utilizada (290-292).

La disfunción cognitiva, incluso en su grado menos intenso, denominado deterioro cognitivo mínimo del anciano, supone un mayor riesgo de no adherencia farmacológica, por infrautilización de fármacos (p.e. olvido de omeprazol en paciente tomador de ácido acetilsalicílico o acenocumarol), pero también por sobreutilización (tomar AAS 300 mg y Adiro© 100 mg simultáneamente), duplicando medicación o dosis, es un factor esencial y peculiar en este grupo de pacientes frente a otros enfermos crónicos de menor edad.

Los fármacos que con mayor frecuencia originan eventos adversos en los ancianos son los diuréticos, anticoagulantes orales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de serotonina, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (115,293-296). Los fármacos más implicados en la aparición de interacciones detectadas fueron, en un estudio prospectivo español de 2007 con 120 pacientes: omeprazol, acenocumarol, furosemida, digoxina, ácido acetilsalicílico, benzodiazepinas, fenitoína, cotrimoxazol, prednisona, amiodarona, AINE, espirolactona e IECA (297). El 64% de los pacientes tenía más de 65 años, en torno a 70 años de media, recibían una media de $6,7 \pm 2,3$ fármacos/paciente, estaban diagnosticados de $1,3 \pm 0,6$ enfermedades/paciente y 17 de ellos presentaron reacciones adversas medicamentosas. De 120 interacciones detectadas, el 14% se asoció a una RAM, con mayor frecuencia en relación al uso de digoxina, carvedilol, furosemida, AINE, acenocumarol, clorazepato y omeprazol. Las RAM relacionadas fueron principalmente: bradicardia, bloqueo auriculoventricular y extrasístoles, hipotensión arterial, edemas, hemorragias digestivas y trastornos de conducta. Los pacientes con mayor edad presentaron más interacciones farmacológicas, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Curiosamente la interacción clorazepato dipotásico-omeprazol se manifestó en un paciente como sedación y en otro como ansiedad, y en otro la asociación de AAS-prednisona-omeprazol como hemorragia digestiva alta con repercusión hemodinámica, y en otra la asociación de digoxina y furosemida favoreció una intoxicación digitalica con bradicardia y bloqueo auriculoventricular. Sin embargo, en el

estudio se especifica que la función renal de la paciente estaba comprometida y no obstante se atribuyó el efecto a dicha interacción, y no a la acumulación de digoxina por haber sido prescrita con “dosis ajustadas” a la función renal, mucho más frecuente y relevante, dado que la creatinina permite sólo una estimación y no es un parámetro absolutamente fidedigno de la filtración glomerular. De entre las 13 interacciones más significativas, sólo 4 tenía un mecanismo puramente farmacocinético, las que implicaban a omeprazol, mientras el resto eran básicamente farmacodinámicas por sumación de efectos (p.e. amiodarona-diltiazem, digoxina-carvedilol), favorecer sus efectos desfavorables (digoxina-furosemida, insulina-betabloqueantes, prednisona-AINE) o disminución de efectos favorables (AINE-furosemida, prednisona-insulina) (297). Resulta al menos discutible que se considerasen interacciones como la inducción de taquicardia por metildigoxina y furosemida, síntomas de prostatismo por metildigoxina y furosemida, o inapetencia por omeprazol con acenocumarol, que si fuesen eliminadas nos dejarían tan sólo con 10 interacciones con RAM asociada, de las cuales las más graves y relevantes fueron una hemorragia digestiva alta asociada a AINE con prednisona y bradicardia o bloqueo auriculoventricular por digoxina-furosemida.

En el estudio más extenso realizado hasta ahora en España, el *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud*, o estudio APEAS, realizado sobre más de 96.000 pacientes atendidos en Atención Primaria, se detectaron 530 eventos adversos medicamentosos (tabla 1.9), 64,3% leves, 30% moderados y 5,7% graves, de los cuales el 58% del global y el 66% de los graves fueron clasificados como evitables (298). Hay que destacar que el 16% de los eventos adversos medicamentosos con expresión de alteraciones neurológicas tuvieron su causa en interacciones farmacológicas.

A su vez, en este grupo de población estos eventos adversos generan pérdidas de salud a menudo irrecuperables (p.e. un ingreso hospitalario por intoxicación digitalica con posterior encamamiento de difícil recuperación), comorbilidad y mortalidad

(p.e. hematoma intraparenquimatoso espontáneo en tomador de acenocumarol al que se ha iniciado amiodarona), que pueden implicar un importante consumo de recursos sociosanitarios (299).

Tabla 1.9: Acontecimientos adversos relacionados con la medicación en el *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud* (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008) (298)

Tipos de eventos adversos	n	%
<i>Relacionados con la medicación</i>	530	47,8%
Náuseas, vómitos o diarrea secundarios a medicación	99	8,9%
Prurito, rash o lesiones dérmicas reactivas a fármacos o apósitos	58	5,2%
Alteraciones neurológicas por fármacos	56	5,1%
Otras complicaciones por fármacos (tos, disnea, sequedad de boca)	42	3,8%
Malestar o dolor (epigastralgia) por fármacos	37	3,3%
Manifestaciones alérgicas sistémicas	31	2,8%
Mal control de la glucemia	27	2,4%
Hipotensión por fármacos	27	2,4%
Efectos locales o fiebre tras vacunación o administración de fármacos	26	2,3%
Mal control de la tensión arterial	25	2,3%
Cefalea por fármacos	21	1,9%
Mal manejo del dolor	19	1,7%
Alteración funcional (renal, hepática, tiroidea,...)	17	1,5%
Hemorragia digestiva alta	10	0,9%
Hemorragia por anticoagulación	8	0,7%
Edemas, insuficiencia cardíaca y shock	8	0,7%
Alteración del ritmo cardíaco o actividad eléctrica por fármacos	7	0,6%
Desequilibrio de electrolitos	5	0,5%
Estreñimiento	4	0,4%
IAM, AVC, TEP, TVP	3	0,3%

Estas consideraciones han llevado a varios grupos en Irlanda, EE.UU., Canadá y Francia a elaborar unas recomendaciones de expertos consensuadas por el método Delphi, que incluyen los fármacos que con más frecuencia pueden provocar reacciones adversas, especialmente en determinadas circunstancias como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o demencia, o pueden asociarse a síndromes geriátricos clásicos: caídas, delirium, estreñimiento, incontinencia y retención urinaria (300-301). Todas estas circunstancias son frecuentes en muchos pacientes pluripatológicos. La intención de la publicación y revisión periódica de unos criterios de uso inapropiado de medicación es reducir la aparición de los eventos adversos más previsibles en pacientes ancianos (301), aunque perfectamente pueden

ser aplicables a los pacientes pluripatológicos, ya que las condiciones que recogen son superponibles. Las principales herramientas publicadas de detección de medicamentos cuyo uso en ancianos puede ser no adecuado son el STOPP, los criterios de Beers y el Medication Appropriateness Index. El grupo de Beers considera las interacciones fármaco-enfermedad, proponiendo una lista de fármacos que no debieran ser utilizados en el anciano, una segunda lista de fármacos que no debiesen utilizarse según enfermedades crónicas determinadas como la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal, y las correspondientes alternativas más seguras (300). Hanlon y colaboradores proponen un sistema de puntuación que evalúa la indicación, su eficacia, la dosificación, su utilidad en el caso concreto, las interacciones farmacológicas, las interacciones fármaco-enfermedad, la duplicidad innecesaria, la duración del tratamiento y los costes frente a otras alternativas terapéuticas (302,303). Este método ha sido utilizado en la prescripción de ancianos (303) y en insuficiencia cardíaca (304). Los criterios STOPP parecen presentar mejores sensibilidad y especificidad, resultando mejores predictores de reacciones adversas medicamentosas (300) según demostró un estudio sobre 715 pacientes ancianos ingresados sucesivamente en el área de Urgencias de un hospital terciario irlandés. En estos pacientes, el STOPP detectó 336 prescripciones no apropiadas, frente a 226 por criterios de Beers, el primero se pudo relacionar con 82 reacciones adversas (RAM) y el segundo con 43 RAM, casi la mitad. Probablemente el motivo sea la mayor consideración a las situaciones de riesgo de los ancianos, como el uso de AINE en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, hemorragia digestiva alta o uso concomitante de anticoagulantes orales. Como es razonable, dicho uso inapropiado se asocia a una mayor tasa de hospitalizaciones por eventos adversos farmacológicos en ancianos, y sin embargo un porcentaje importante de ancianos continúa recibiendo prescripciones no apropiadas (237,305). Existen otras experiencias similares en otros países (306).

El riesgo de interacciones farmacológicas aumenta paralelamente al número de fármacos prescritos (307,308), y de hecho son dos variables que se correlacionan de forma lineal (309). Por ello hay autores que han propugnado la lucha contra la polimedicación en sí misma (310,311). Además, la polifarmacia se asocia a un mayor uso inapropiado de medicación (300,312). Sin embargo, el incremento en eventos adversos asociados a fármacos es sumatorio, no multiplicativo, es decir, el aumento de eventos adversos se produce por un mayor uso de medicamentos, y no por las interacciones cruzadas entre ellos, hecho que podría tratarse de un mito aceptado por la comunidad médica y en cambio, combatir indiscriminadamente la polifarmacia podría provocar un incremento de la infraprescripción, suceso ya conocido en estos pacientes (309,313,314) y de mayores consecuencias que las interacciones con pérdida de eficacia de uno de los fármacos. La herramienta START puede ayudarnos en ese sentido (315). Basándose en este instrumento, un estudio irlandés reveló que un 26% de ancianos, la mayoría de más de 84 años, no recibía estatinas en situaciones indicadas, un 9,5% anticoagulación por fibrilación auricular permanente, un 7,3% antiagregantes plaquetarios en enfermedad arterial periférica y un 6% calcio y vitamina D en osteoporosis sintomática, de forma que los pacientes de más de 84 años presentaban un riesgo de 2 veces de no recibir medicamentos indicados para sus procesos (315). Debe resaltarse que el grupo que elaboró el START y STOPP está compuesto por geriatras y farmacéuticos que trabajan conjuntamente. Por tanto podríamos concluir que debería promoverse el uso racional del medicamento (316), evitando los fármacos que en ancianos o pacientes con enfermedades crónicas pueden producir reacciones adversas con frecuencia previsible, a través del mejor conocimiento disponible tanto de las enfermedades como de los fármacos, y favoreciendo el uso de medicamentos eficaces y seguros en las circunstancias mórbidas del individuo, en lugar de inclinarse por actitudes extremistas.

En algunas publicaciones se aplica el concepto de polifarmacia en un sentido cualitativo y no basándose en un número de fármacos determinado, incluyendo la prescripción inadecuada en relación a los diagnósticos del paciente, en cuanto a que polifarmacia puede ser definida como una suma de fármacos excesiva por número o cualidad (317). Basándose en este concepto, Bushardt y colaboradores describieron que un 9,3% de los mayores de 65 años recibía más de 6 fármacos y medicación potencialmente inapropiada a la vez, una “polifarmacia inapropiada” según su denominación, en un extenso estudio transversal multicéntrico (317). Bajo esta perspectiva, los autores recomiendan reducir la confusión de términos sustituyendo el concepto de polifarmacia por el de “hiperfarmacoterapia” y proponen utilizar un cuestionario “Herramienta de Valoración de Hiperfarmacoterapia” con el objetivo de facilitar la racionalización de la medicación múltiple.

En definitiva, debería favorecerse una polifarmacia racional, con utilización apropiada de fármacos que de forma óptima procure un máximo de beneficios con un mínimo de eventos adversos (318). Una polifarmacia racional requiere conocimientos extensos del mecanismo de acción, farmacocinética y posibles interacciones con otros fármacos, pero también amplios conocimientos sobre la enfermedad (319). En particular, en los pacientes pluripatológicos, deben tenerse en cuenta criterios de adecuación, que han sido definidos por Gallagher y O’Mahony (STOPP), Beers y Fick (Beers criteria), y el grupo de Hanlon (Medication Appropriateness Index) (301-303).

Otro factor propuesto como motivo de no sospechar la interacción es la forma de presentación de las enfermedades en los pacientes ancianos, con síntomas más inespecíficos y comunes a los procesos agudos (obnubilación, caídas, incontinencia urinaria, astenia, etc.).

Los pacientes con mayor número de enfermedades crónicas son potencialmente susceptibles de padecer un mayor número de interacciones al estar expuestos a un mayor número de fármacos (320). A pesar de su interés, se conoce mal su epidemiología, aunque

existen ya algunos trabajos publicados en este sentido. Un estudio retrospectivo elaborado sobre datos del registro nacional NAMCS (National Ambulatory Medical Care Survey) entre 1995 y 2000, en la que se analizaban pacientes mayores de 65 años en consultas externas, obtuvo una prevalencia de 0,74% (IC 0,65-0,83) de citas con al menos una combinación de fármacos inapropiada, y un 2,58% (IC 2,44-2,72) con al menos una combinación fármaco-enfermedad inapropiada. Por ejemplo, de los pacientes que recibían warfarina, un 6,6% (n=222, IC 5,46-7,74) tenía prescrito otro fármaco que podía interactuar de forma peligrosa. El factor más predictivo de presentar combinaciones inapropiadas fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad fue el número de fármacos prescrito, de modo que, ajustando a las características demográficas y socioculturales del paciente, en aquéllos tratados con más de dos fármacos, el OR aumentaba 1,77 (IC 1,51-2,07) veces por cada fármaco añadido y 1,62 (IC 1,53-1,71) veces para combinaciones inapropiadas fármaco-enfermedad (321). Otro extenso registro sanitario, el Swedish Prescribed Drug Register, permitió analizar datos de más de 630.000 ancianos mayores de 75 años entre octubre y diciembre de 2005. La prevalencia de interacciones potenciales fármaco-fármaco detectadas tipo C (relevantes) fue del 26%, y del tipo D (graves) del 5% (322). Un estudio previo determinó una prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales del 14% en pacientes adultos de entre 14 y 95 años de edad (323).

Los factores propuestos que pueden favorecer que los ancianos presenten mayor riesgo de eventos adversos a fármacos son:

- polifarmacia (324,325);
- función cognitiva preservada, salvo para los neuropsiquiátricos (312,326,327);
- uso inapropiado de medicación en el anciano según criterios de Beers (326)
- género femenino (324,325);
- uso de alcohol (324,325);
- grupo etario de 65-79 años (324,325)

- comorbilidad (324,325)
- depresión (327).

Estos factores han sido estudiados y detallados por el grupo GIFA en los primeros años 2000. El número absoluto de fármacos utilizados simultáneamente es el determinante más potente y consistente implicado en la susceptibilidad de eventos adversos a fármacos según demostró un registro farmacoepidemiológico italiano obtenido de datos de 81 hospitales entre 1991 y 1997, con un número de pacientes de 28411. Por cada fármaco más la OR aumentaba 1,24 (IC 1,20-1,27), de forma independiente (324). El mismo estudio identificó que el género femenino (OR 1,3, IC 1,10-1,54), el uso de alcohol (OR 1,39, IC 1,20-1,60) eran factores de riesgo para eventos adversos. Cuando se consideraban sólo los eventos adversos más graves, tener una edad entre 65 y 79 años (OR 1,50, IC 1,01-2,23) y de más de 80 años (OR 1,53, IC 1,00-2,33), la comorbilidad evaluada según el índice de Charlson (por cada punto OR 1,12, IC 1,05-1,20) y el número de fármacos (por cada fármaco OR 1,18, IC 1,11-1,25) fueron los únicos factores significativamente predisponentes (324). Los ancianos con depresión presentaron mayor número de eventos adversos (7,4% de 1363 pacientes), que los no deprimidos (4,6% de 1771 pacientes), con un efecto más pronunciado en mujeres (OR 1,85, IC 1,16-2,95) que en varones (OR 1,38, IC 0,85-2,34) (327).

En otro trabajo del mismo grupo italiano, realizado en los pacientes ingresados en hospitales en los que se habían recogido eventos adversos farmacológicos, el deterioro cognitivo explicaba en parte la asociación entre la edad y dichos eventos. Se detectaron 1444 eventos en 976 pacientes, y 232 en 4833 pacientes con mini-examen mental abreviado con puntuación inferior a 7, un 4,8%, frente a 744 de 12.043 de aquéllos sin deterioro cognitivo, un 6,2%. Tras corregir las variables confusoras potenciales, el deterioro cognitivo implicaba un riesgo inferior de declarar un evento adverso (OR 0,70, IC 0,60-0,83). Sin embargo, esto

no sucedía con todos los tipos de eventos, ya que las complicaciones neuropsiquiátricas ocurrían con mayor frecuencia (OR 2,23, IC 1,40-3,54) (103). Se identificó a su vez que los pacientes con deterioro cognitivo recibían menos fármacos incluidos en los criterios de Beers y que los pacientes que recibían menos fármacos el uso inapropiado de medicación según criterios de Beers era inferior, hechos que podrían explicar en parte los resultados (326). Es decir, los pacientes con deterioro cognitivo reciben menos fármacos, que además son menos inapropiados según criterios de Beers, explicando el menor riesgo de eventos adversos. A la inversa, el grupo de edad de entre 65 y 79 años recibiría mayor número de fármacos y menos apropiados, al no ser considerados “ancianos”, exponiéndolos a mayor número de eventos adversos, 6,1% frente a 5,2% en los más jóvenes y 5,8% en los mayores (311). De hecho, el 14,6% de los pacientes recibirían uno o más fármacos incluidos en los criterios de Beers, siendo un fenómeno muy común, previsible y evitable (326).

Los fármacos que en la actualidad con mayor frecuencia continúan produciendo eventos adversos graves son los cardiovasculares (42,5%), antiinflamatorios no esteroideos (18,8%), los fármacos de acción en el sistema nervioso central (13,8%), y dentro de los cardiovasculares, sobre todo los anticoagulantes (328-331), los primeros son además los más comúnmente prescritos en los ancianos, algo que no sorprende porque las enfermedades más prevalentes en esta población son la hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad vasculocerebral, EPOC, neoplasias y enfermedades del hígado (327). Por ello, las complicaciones clínicas más frecuentes en relación con eventos adversos farmacológicos que requieren hospitalización son cardiovasculares y arritmias (20%), gastrointestinales (19%), cutáneas y alérgicas (12%), hemorrágicas (11%) y trastornos electrolíticos (10%) (327). Hasta el 60% de los eventos adversos en ancianos pueden ser provocados por una lista no mayor diez fármacos, y sólo tres fueron implicados en el 50% de los eventos, que bien podrían haber sido evitados mediante monitorización clínica, analítica o de niveles del fármaco (332). Los

anticoagulantes orales, los opiáceos y la insulina fueron reconocidos como causantes del 50% de los eventos adversos. A éstos puede añadirse la digoxina como el cuarto gran protagonista, sobre todo en los ancianos de bajo peso corporal (333). Otro grupo de fármacos con alto riesgo de complicaciones en el paciente de edad con comorbilidad son los antiinflamatorios no esteroideos, que hasta la implantación de las guías de gastroprotección con inhibidores de bomba de protones causaban numerosas hemorragias digestivas altas (334). Todos ellos pueden ser favorecidos por interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con otros fármacos. Los diuréticos de asa y tiazídicos pueden provocar hipokaliemias que favorecen la intoxicación digitalica, aspirina e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina pueden favorecer un mayor efecto de la insulina, amiodarona, sulfamidas, digoxina, y muchos otros aumentar el efecto hipocoagulador de acenocumarol o warfarina, la asociación de un antiinflamatorio y un anticoagulante oral favorecer las hemorragias, etc.

Aunque es razonable indicar fármacos que mejoren el bienestar y el pronóstico de un paciente pluripatológico o anciano mientras la expectativa de vida no sea tan escasa que haga perder dicha indicación, las evidencias que apoyan su utilización son a menudo escasas en los ensayos clínicos, que suelen excluir a pacientes de más de 80 años y con comorbilidad. Sin embargo, el desarrollo de una amplia farmacopea, con agentes menos tóxicos, fáciles de tomar y de mayor eficacia, ha impulsado el crecimiento en la prescripción durante las dos últimas décadas, aplicándose extrapolación directa a los beneficios obtenidos en población de menor edad o comorbilidad (335). La escalada es mayor al introducir más fármacos que pueden evitar efectos adversos, p.e. omeprazol con antiinflamatorios no esteroideos o espironolactona con diuréticos de asa, calcioantagonistas y furosemida por edemas. Sin una valoración crítica y aguda del balance beneficio-riesgo la situación puede ser comprometida, p.e. antiinflamatorios no esteroideos que producen edemas, furosemida por ello, espironolactona por hipokaliemia, y omeprazol para prevenir las hemorragias digestivas,

cuando sería suficiente con evitar el antiinflamatorio, sustituyéndolo por medidas más apropiadas en el anciano.

En 2005, el consumo de medicamentos en Canadá supuso un gasto de 24.800 millones de dólares canadienses, de los cuales el 44% se empleó en pacientes de 65 años o más (336,337). En España, en 2005 los pacientes mayores de 65 años componían un 16,84% de la población, siendo los mayores de 75 años aproximadamente la mitad de ellos (338), y sin embargo esta población consume el en torno a un 70% de los medicamentos totales en el Sistema Nacional de Salud, que supone un coste superior a 7.000 millones de euros, casi el 80% del gasto farmacéutico global en el SNS (339,340), probablemente influido por su gratuidad. Un esfuerzo económico tan enorme debería impulsar mecanismos de mejora de calidad de la prescripción, evitando las consecuencias adversas, y aún más en un fenómeno habitualmente reconocible y cuya prevención es posible.

Consecuencia lógica de la escalada farmacéutica de las últimas décadas es el incremento en la prevalencia de eventos adversos. En Australia Occidental, en el año 1981 se describió una tasa estandarizada de ingresos por eventos adversos a medicamentos del 2,5 por mil personas-año, frente a 12,9 por mil personas-año el año 2002. Este fenómeno se da con mayor intensidad en los pacientes mayores de 80 años, que alcanza un incremento de 10 veces en varones y de 7 veces en mujeres (341).

No obstante, existen serias dificultades en conocer la epidemiología real de dichos eventos, que no suelen ser codificados como tales en los distintos centros (342). De este modo, en 2005 se publicaron los datos del registro Hospital Episodes Statistics (HES) (343), donde sólo se pudo identificar que un 0,083% de los 53,8 millones de ingresos hospitalarios en Inglaterra entre 1996 y 2006 fueron causados por algún evento adverso a un fármaco. Un metanálisis de estudios descriptivos publicados entre 2000 y 2001 mostró que existen diferencias importantes en los porcentajes de eventos adversos que requieren ingreso hospitalario entre estudios pequeños y amplios, siendo generalmente menores en los últimos

(344). En el análisis de subgrupos se evidenció una mayor tasa de ingresos relacionadas con fármacos en los mayores de 65 años, del 16,6% frente a un 4,1% para los pacientes más jóvenes. Debe destacarse que en el subgrupo de ancianos, un 88% de los eventos adversos eran prevenibles, frente a un 24% para los eventos ocurridos en los jóvenes. En otro metanálisis publicado en 2008 y elaborado sobre estudios publicados hasta 2007, el rango de prevalencia fue muy amplio en función del método de detección empleado, siendo superior cuando se emplearon varios sistemas de detección, entre 0,16 y 0,75%, con una media de 5,3% (rango intercuartílico 2,7-9,0%), en adultos del 6,3% (rango intercuartílico 3,9-9,0%) y en ancianos 10,7% (rango intercuartílico 9,6-13,3%) (328). Globalmente, en el mundo occidental, se estima que los eventos adversos a fármacos provocan un 3-5% de todos los ingresos hospitalarios, son responsables del 5-10% del gasto en los hospitales, y tienen consecuencias importantes en morbi-mortalidad (327,345,346).

En cambio, si se utilizan métodos más detallados de búsqueda de eventos la perspectiva resulta muy diferente, incluso utilizando registros de servicios sanitarios. Un estudio de Juurlink y colaboradores publicó los datos recogidos de registros hospitalarios de prescripciones e historias clínicas, para cuantificar el problema de interacciones farmacológicas con consecuencias clínicas graves en el área de Ontario, Canadá (347). Entre 1994 y 2000, centenares de pacientes fueron expuestos a interacciones suficientemente relevantes como para precisar ingreso hospitalario. Resultaba desolador que las interacciones más frecuentes y graves fuesen completamente previsibles y conocidas: 909 pacientes sufrieron hipoglucemias por interacción de glibenclamida con cotrimoxazol, 1051 intoxicaciones digitálicas por interacción de digoxina con claritromicina y 523 hiperkaliemias graves por interacción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ahorradores de potasio. En controles apareados para edad, sexo, enfermedad y uso del fármaco respectivo, no se produjeron los efectos adversos cuando los mismos fármacos fueron coadministrados con otros fármacos que se conoce que no producen tal interacción

grave. Es decir, los médicos seguimos prescribiendo fármacos que pueden interactuar de forma grave pese a conocerse bien y que podrían haberse evitado.

Los estudios que utilizan una búsqueda más activa mediante revisión de historias clínicas y entrevista con los pacientes proporcionan las tasas de prevalencia más elevadas, en torno a un 6-12% (328).

La valoración del efecto del fármaco y las modificaciones ante la aparición de un evento adverso o si el fármaco no resulta eficaz son partes esenciales de una buena prescripción. Los métodos para mejorar la calidad de la prescripción incluirían la cualificación de los clínicos en toma de decisiones, promover métodos de detección de eventos adversos incluyendo las interacciones potenciales, y la mejor comunicación con el paciente tanto en la información recibida por éste respecto a reconocer el evento adverso y saber cuál es la actitud más conveniente ante un evento adverso posible, siendo necesario que tome parte activa en la elección y la monitorización del mejor tratamiento posible (335).

De mayor trascendencia aún es el reconocimiento de la evitabilidad de dichos eventos adversos. Se conoce bien que un porcentaje muy significativo de los eventos adversos producidos por medicamentos son perfectamente prevenibles. Un 45,1% de los eventos adversos fueron claramente evitables, un 31,4% posiblemente evitables y un 18,6% inevitables en un estudio sobre 1756 pacientes ingresados consecutivamente en un servicio geriátrico italiano en un periodo de 13 meses entre 2004 y 2005 (348). Además, dentro del segundo grupo un 22% presentaba prescripciones potencialmente inapropiadas, fármacos cuyo uso en ancianos o pacientes con ciertas enfermedades pueden inducir eventos adversos conocidos y serios, y un 37% no recibía adecuada gastroprotección, que bien podrían haber sido clasificados como claramente evitables.

1.d Experiencias en intervención sobre interacciones farmacológicas

La morbilidad y mortalidad prevenibles inducida por eventos adversos farmacológicos (349-393) ha llevado a algunas instituciones a realizar intervenciones de índoles diversas con la intención de reducir la repercusión clínica de las potenciales interacciones medicamentosas, que suponen repercusiones económicas cada vez más importantes (394-396). Estas intervenciones se han producido en el plano de programas de salud de diferentes administraciones de salud y desde el plano científico.

1.d.1 Intervenciones en política de seguridad farmacológica

Los eventos adversos a fármacos constituyen un problema emergente en la asistencia sanitaria actual, debido al incremento de la edad de la población y el creciente uso de fármacos. Desde el Ministerio de Sanidad y Consumo se vienen promoviendo medidas para incrementar la seguridad de los medicamentos por los costes sanitarios y económicos que representan y su aún elevada prevalencia. En el primigenio estudio *Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización* (397), incluido en el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud, se constató que un 34,8% de los acontecimientos adversos detectados en pacientes ingresados y el 29,8% de los problemas que motivaron un reingreso hospitalario estaban originados por medicamentos, siendo la menos la tercera parte de ellos evitables. En el *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud* (298), publicado en 2008, de características similares pero basado en atención primaria sobre un total de 96.047 pacientes atendidos en 48 centros de Atención Primaria, el 48,2% de los acontecimientos adversos tuvo relación con la medicación, y de ellos la décima parte, casi un 5% del global fue causado por interacciones medicamentosas. Una de las razones aducidas es que la información sobre la evidencia de cómo prevenir o reducir dichos efectos no está ampliamente disponible. Por este motivo organizaciones como la AHRQ y el *National Quality Forum* (NQF) promueven la aplicación de un código de buenas prácticas clínicas en los servicios de salud recomendadas por la repercusión económica para el sistema,

importancia política y bajo costo de su aplicación debido a su efectividad en la reducción y prevención de acontecimientos adversos. El Ministerio de Sanidad y Consumo en su responsabilidad de mejorar la calidad del sistema sanitario en su conjunto, como determina la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, ha previsto en la Estrategia 8 del Plan de Calidad mejorar la seguridad de los pacientes atendidos en los centros sanitarios. Dentro de dicha Estrategia 8 del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (3), la seguridad de utilización de los medicamentos se contempla como una de las líneas fundamentales y se cita textualmente “las instituciones necesitan disponer de herramientas que les ayuden a evaluar estos sistemas, para conocer sus riesgos e identificar oportunidades de mejora y así planificar convenientemente las medidas que deben priorizar para avanzar eficientemente en la seguridad del paciente” (298). A raíz de identificar la dimensión del problema, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido convenios con instituciones como la Universidad de Salamanca a través del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) para mejorar la seguridad del uso de los medicamentos en los hospitales.

Este problema puede ser particularmente relevante en un pequeño segmento de la población definida como pacientes pluripatológicos que de por sí consume un alto número de recursos asistenciales, a causa de su fragilidad, peor salud percibida y peor pronóstico vital. En estos pacientes las interacciones farmacológicas pueden ser tanto más frecuentes debido al alto consumo de fármacos como acarrear consecuencias de salud más importantes que en otros grupos de población. En el mencionado estudio *Efectos Adversos ligados a la Hospitalización* (397), los pacientes de más de 65 años presentaban una odds ratio de 1,98 para la presentación de acontecimientos adversos, un 2,55 si se consideraban otros factores asociados como la comorbilidad, y el 60% de los pacientes con acontecimientos adversos presentaban serias limitaciones funcionales o riesgo de muerte, grupo en el que probablemente se encuentren nuestros pacientes pluripatológicos. Cualquier medida que

pueda reducir la morbilidad en este grupo de pacientes puede tener un gran impacto en el consumo de recursos, tanto en el nivel hospitalario como en atención primaria. Ya se conoce que las interacciones farmacológicas representan una causa fundamental y prevenible de eventos adversos a medicamentos. Por otra parte, la Atención Primaria, primer punto de encuentro del paciente con el sistema sanitario, es el nivel asistencial más utilizado por la población, alcanzándose en España las cifras de frecuentación más elevadas de Europa, y el lugar ideal de intervención preventiva. El objetivo de este trabajo ha sido dar un primer paso identificando el espectro de interacciones farmacológicas en este grupo de pacientes que son más sensibles a sus repercusiones, y que puede presentar una elevada prevalencia de las mismas, en atención primaria, para en segundo término considerar las medidas preventivas oportunas.

En países como Holanda existen recomendaciones dirigidas a las oficinas de farmacia para la detección y prevención de las interacciones medicamentosas y otros errores de medicación. Sin embargo la implementación de estas medidas no ha obtenido los resultados deseados y la reducción de éstas mediante sustitución de fármacos cuando está indicado u otras medidas no suele llevarse a cabo (398).

1.d.2 Trabajos científicos de intervención en interacciones medicamentosas

Se han publicado múltiples trabajos de intervención en eventos adversos a fármacos incluyendo interacciones, como la del grupo sueco de Mannheimer (399). En 2006 estos autores realizaron un estudio prospectivo que evaluaba la reducción de reingresos o muerte en los primeros 6 meses, tras una intervención de los farmacólogos mediante cartas con recomendaciones sobre la medicación de los pacientes, en una muestra de 300 pacientes con edad media en torno a los 73 años de edad. Se detectaron 299 eventos adversos a fármacos en el grupo de intervención, el 71% de los pacientes (n=150), elaborándose cartas de recomendación para cada uno de ellos, de las cuales el 63% fue aceptada. Sin embargo el

porcentaje de ingresos hospitalarios o muertes en el grupo de intervención no difirió del grupo control, con cifras superponibles pese a un poder estadístico superior al necesario para encontrar diferencias (399). Las recomendaciones emitidas como modificación sugerida fueron: proporcionar información (n=36), retirada del fármaco (n=33), reducción de la dosis (n=20), cambio de medicamento (n=13), cambio en el tiempo de administración (n=2), monitorización farmacocinética (n=1), declarar el efecto indeseable (n=1). De gran interés resulta el reconocimiento de las interacciones farmacológicas como el 50% de todos los eventos adversos reconocidos, 1,5 veces superior al número de efectos indeseados y 10 veces superior al de prescripciones inapropiadas. Los autores sugieren que el nulo éxito clínico del ensayo se debe a una sobreestimación del efecto clínico de los eventos adversos. Además sólo una décima parte de dichos eventos fue previamente reconocida por los clínicos antes de la intervención. Posiblemente la escasa proporción de medicaciones de uso inapropiado influyó en los resultados, ya que una elevada proporción de utilización inapropiada hubiese proporcionado una oportunidad excelente para modificar la prescripción y posiblemente obtener resultados clínicos favorables. Otro grupo de farmacéuticos norteamericanos desarrolló un sistema de avisos mediante fax a los facultativos para reducir interacciones medicamentosas y errores de medicación en los pacientes con ocho o más fármacos simultáneos. A pesar de la nula personalización del sistema un 69% de los prescriptores respondieron a los farmacéuticos y valoraron mayoritariamente como útil la información recibida (400).

Uno de los aspectos más difíciles en cualquier intervención para mejorar la calidad de la prescripción sobre polifarmacia es plantear su reducción a través de la interrupción de fármacos, ya que puede suponer el enfrentamiento entre la evidencia disponible, la visión del farmacéutico y la del clínico que individualiza el tratamiento. Algunos programas de información a los prescriptores han cosechado éxitos en términos de reducción considerable en el número de interacciones farmacológicas (401). Un planteamiento novedoso es

racionalizar dichas interrupciones en el mismo momento de la prescripción a través de una red de revisión de prescripciones, como paso último tras la detección e identificación de la medicación que pueda suponer un riesgo (402). Para ello puede ser muy útil establecer cuáles son los riesgos y beneficios de cada medicación en el contexto de la polifarmacia (403).

En un metanálisis de los estudios prospectivos publicado en 2007, las intervenciones por parte del farmacéutico, por medio de revisión de la prescripción, han demostrado reducir la polifarmacia, mejorar el conocimiento del paciente y su adherencia y posiblemente obtener una prescripción más racional, pero no reducir la mortalidad ni los ingresos por eventos adversos en dos metanálisis publicados recientemente (404,405). En estos estudios no se hallaron otras intervenciones que las recomendaciones por parte de farmacéuticos o farmacólogos, no se han publicado intervenciones por parte de otros grupos de profesionales. Teóricamente, cualquier intervención que abordase el control de la prescripción de fármacos con elevadas tasas de efectos indeseables en ancianos como los antiinflamatorios o los fármacos con acciones en el sistema nervioso central podría obtener resultados en salud. Desde luego, las mejoras en los métodos de detección de eventos adversos y la interacción de clínicos y farmacéuticos son perspectivas de futuro (328).

Otro tipo de intervención es la comunicación desde el hospital de los eventos adversos declarados, que frecuentemente pasan desapercibidos a los médicos de atención primaria por escasa coordinación interniveles. De este modo, según los autores, puede permitirse una mejor monitorización de los efectos favorables y desfavorables de la terapia y permitir una mejor toma de decisiones al disponerse de toda la información clínica posible, por ejemplo en el seguimiento tras un alta del hospital (406-408).

Respecto a los programas informáticos de alerta instalables en el programa de prescripción, existen varias experiencias negativas sobre su uso en la práctica. En un trabajo norteamericano realizado el año 2000 en cinco centros de atención primaria dependientes

del hospital Beth Israel de Boston, que disponían de un sistema de alerta informático instalado en el programa de prescripción, y con la evaluación de las conductas de prescripción ante las alertas electrónicas y la aparición de eventos adversos por dos internistas. En un periodo de tres meses se alertó sobre 7877 posibles interacciones farmacológicas y reacciones alérgicas, 4751 de ellas en el Departamento de Medicina, 2959 de ellas sobre interacciones medicamentosas. En una muestra aleatoria de 189 alertas se realizó una valoración exhaustiva. Más del 90% de las alertas no se tradujeron en un cambio de prescripción del fármaco, con la excepción de los médicos más jóvenes y los pacientes con alergias medicamentosas múltiples. En muchos casos la prescripción se trataba de una continuación, es decir, el paciente ya estaba tomando el fármaco y a pesar de ello el programa continuaba señalando que el paciente no debería recibir el fármaco. Sólo se encontraron 3 eventos adversos a fármacos en las prescripciones alertadas y prescritas, en 2 de ellos por aumento de INR al asociar warfarina a claritromicina, epistaxis por asociar warfarina a aspirina 300 mg en un paciente recientemente ingresado por síndrome coronario agudo y prurito en la zona del parche de clonidina, sin relación alguna con las interacciones descritas, frente a ninguno en las prescripciones que habían sido aceptadas (409). Además los revisores coincidieron con el razonamiento del prescriptor en el 98% de los casos, incluyendo la inmensa mayoría de las alertas consideradas justificables, considerando que la interacción alertada no era relevante (21,6%), el paciente toleraba dichos fármacos (21,6%), los beneficios superaban los riesgos (21%), el paciente había tolerado en el pasado la asociación (12,3%), ya había dejado de tomarla (8%), no existía una alternativa mejor (3,7%) o la información recogida sobre las alergias del paciente era incorrecta (1,9%). Si las interacciones alertadas consideradas graves tuvieron una adherencia en prescripción del 11%, las moderadas sólo fueron atendidas en un 3,7%. Estas últimas constituyeron el 70% de todas las alertas.

En otro extenso trabajo sobre más de 30 millones de prescripciones electrónicas, un sistema informático identificó unas 250.000 interacciones potenciales (410). De ellas, tras aplicar filtros que delimitaban sólo las interacciones relevantes, el número se redujo a 65.000 casos. Se encargó a los farmacéuticos que revisaran dichos casos, y se determinó que la quinta parte eran realmente potencialmente relevantes, más del 94% quedaron excluidas. La escasa aplicabilidad clínica de los programas informáticos en la práctica clínica se confirmó en una encuesta realizada en el Reino Unido a médicos de atención primaria. La inmensa mayoría de las interacciones alertadas, un 87%, fueron consideradas no relevantes; consecuentemente la prescripción sólo se modificó en un 13% de los pacientes (411). Otra cuestión que se plantea es si los programas de alerta pueden generar algún tipo de educación. Según los resultados expuestos, estos programas generan más aversión que información práctica, por ello Horn y Hansten recomiendan a los farmacéuticos utilizar dichos programas como herramienta de screening, basándose en otras fuentes de información sobre interacciones y el juicio del farmacéutico experto en cribar las interacciones relevantes para el paciente concreto, y si finalmente se encuentra que la interacción es relevante, orientar al clínico con alternativas terapéuticas que eviten la interacción (412). La mayoría de los clínicos pueden basar su decisión de no modificar el tratamiento pese a las advertencias en la experiencia de muchos otros casos en los que no ha sucedido ningún efecto indeseado importante. Sin embargo, la baja frecuencia de un evento adverso grave, p.e. 1% de los pacientes con simvastatina y claritromicina presenta miopatía, no permite habitualmente predecir que un paciente pueda presentarlo en algún momento, y no puede ser un razonamiento válido ya que el suceso era completamente evitable, sustituyendo la claritromicina por azitromicina o suspendiendo transitoriamente la simvastatina (413).

2. OBJETIVOS

2.a. OBJETIVOS GENERALES

- Estimar la prevalencia de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, en la población de pacientes pluripatológicos de cuatro centros de salud del área sanitaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la mayor presencia de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

2.b OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar un mapa de interacciones farmacológicas potencialmente relevantes en la clínica en pacientes pluripatológicos atendidos en atención primaria.
- Comparar dos sistemas de detección de interacciones farmacológicas, considerando aquéllas potencialmente relevantes en la clínica.
- Evaluar la aceptación por parte de los facultativos de atención primaria de un programa de intervención en interacciones mediante recomendaciones emitidas por correo desde el Servicio de Farmacia del hospital de referencia.
- Determinar el patrón de prescripción presente en estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.a Población elegible.

Según BDU de enero de 2003, la población elegible constaba de 84847 tarjetas individuales sanitarias (TIS). En la tabla 3.a.1 se detalla la distribución por edades de la población en estudio.

Tabla 3.a.1: Distribución etaria por centros de salud.

Centros de Salud	14-64 años		65-74 años		> 74 años		Otros		Total TIS	Total TAE
	TIS	TAE	TIS	TAE	TIS	TAE	TIS	TAE		
Amate	17.115	18.390	2.055	4.110	1.591	6.368	18	18	23.400	33.064
La Candelaria	13.143	14.429	2.186	4.372	1.891	7.568	17	17	20.353	31.612
La Plata	12.016	13.065	1.347	2.696	992	3.968	7	7	16.623	23.357
Camas	17.628	24.389	1.692	3.290	1.380	4.123	0	0	24.471	38.416
TOTAL	59.902	70.273	7.280	14.468	5.854	22.027	42	42	84.847	126449

3.a.1 Criterios de inclusión:

- Ser mayor de edad
- residente adscrito a cualquiera de los centros de salud antes citados,
- reunir criterios de paciente pluripatológico según la definición de de la Consejería de Salud: aquéllos que sufren dos o más enfermedades crónicas definidas como categorías clínicas debajo detalladas (12):

CATEGORÍA A:

- Insuficiencia cardiaca que haya estado en clase funcional II NYHA o superior.
- Cardiopatía isquémica.

CATEGORÍA B:

- Enfermedad crónica osteoarticular con limitación funcional.
- Vasculitis y conectivopatías.
- Insuficiencia renal crónica con creatinina basal superior a 1,3 mg/dl en mujeres y 1,4 mg/dl en varones.

CATEGORÍA C:

- Limitación crónica al flujo aéreo, asma bronquial o hipoventilación alveolar con limitación funcional (FEV1 < 65% en situación basal, o disnea 2 MMRC o superior).
- Cor pulmonale crónico.

CATEGORÍA D:

- ❑ Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
- ❑ Hepatopatía crónica sintomática (signos de hipertensión portal o insuficiencia hepática) o en actividad.

CATEGORÍA E:

- ❑ Enfermedad neurológica con déficit motor o cognitivo que genere discapacidad, con índice de Barthel inferior a 60.

CATEGORÍA F:

- ❑ Arteriopatía periférica sintomática.
- ❑ Diabetes Mellitus con repercusión visceral diferente de la cardiopatía isquémica.

CATEGORÍA G:

- ❑ Enfermedad hematológica sintomática y no subsidiaria de tratamiento especializado.
- ❑ Enfermedad oncológica activa no subsidiaria de tratamiento oncológico activo.

- polimedicación: entendemos por paciente polimedicado aquel que en su régimen terapéutico tiene más de 5 medicamentos durante un periodo de tiempo superior a 6 meses para cada uno de ellos, ateniéndose a la definición según Contrato-Programa para Atención Primaria de enero de 2003.

3.a.2 Criterios de exclusión.

Deberían ser excluidos aquellos enfermos menores de edad, que no fuesen atendidos en los centros de salud anteriormente indicados, que no presentasen al menos dos categorías clínicas definitorias de paciente pluripatológico, que no tuviesen prescritos al menos cinco medicamentos simultáneamente o que no hubiesen otorgado su consentimiento verbal para participar en el estudio.

3.a.3 Tamaño de la muestra y reclutamiento.

Para los pacientes pluripatológicos (prevalencia estimada con respecto a la población general en torno al 1,4%), y polimedicados (94% de PPP), presuponiendo por estudios parciales previos, una prevalencia de interacciones del 30%, con un margen de error

absoluto del 5% y un nivel de confianza del 99% se estimó una muestra de 471 ± 24 pacientes. La muestra estimada de PPP polimedicados, presuponiendo una odds ratio conservadora de 2,0 para presentar interacciones relevantes por un número de fármacos igual o mayor de 8 según estudios previos, con un margen de confianza del 5% para dos colas y un poder estadístico del 80% fue de 262 pacientes (414).

Los pacientes fueron incluidos entre marzo de 2003 y marzo de 2005, como parte de un proyecto más ambicioso cuyo objetivo era determinar las características clínicas, sociales y funcionales de la población de pacientes pluripatológicos atención primaria (15). Sobre una población elegible de 84.847 habitantes correspondientes a cuatro centros de salud adscritos al área hospitalaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla se revisó la base de datos de pacientes de cada centro, excluyendo los cupos con una utilización de la historia informatizada inferior al percentil 5 de anotaciones en la lista de programas del centro, considerándose para el análisis 42 cupos de 50 totales. A continuación se revisó la historia informatizada, seleccionando aquellos pacientes con al menos dos anotaciones en la lista de problemas o incluidos en al menos dos programas del centro que indicaran su posible inclusión en una de las categorías definitorias de PPP. Finalmente se seleccionaron de esta muestra aquéllos que cumplían realmente la definición de PPP tras una entrevista con su médico de familia.

A todos los pacientes identificados se les propuso una entrevista por un miembro del equipo investigador no relacionado con la asistencia para recoger los datos que se exponen en el apartado siguiente.

3.a.4 Características de la muestra:

Se recopilaron los siguientes datos por paciente (ANEXO 8.3):

-
- Filiación: nombre, sexo, edad, n° S.S, Dirección, teléfono, profesión, tipo residencia, número de historia clínica, centro de salud y hospital, y situación laboral.
 - Datos del cuidador/administrador de medicación: Nombre, tipo de relación con el paciente, edad, dirección y teléfono, índice de esfuerzo del cuidador según escala del esfuerzo del cuidador;
 - Datos clínicos: número de categorías de inclusión, tipos de categorías de inclusión, otras enfermedades no incluidas como categorías diagnósticas, grado de dependencia funcional según índice de Barthel (ANEXO 8.1), grado de deterioro cognitivo según puntuación del cuestionario de Pfeiffer, versión española del Short Portable Mental Status Questionnaire (ANEXO 8.2);
 - Datos organizativo-asistenciales: centro de salud, médico de atención primaria, teléfono del médico de atención primaria, internista de referencia y número de este internista de referencia; número de consultas al área de Urgencias del Hospital y a las urgencias del centro de salud;
 - Número de medicamentos y principio activo o en su defecto nombre comercial, listado completo de éstos.

3.b Presentación del estudio, solicitud de consentimiento, visita domiciliaria.

Una vez identificados los pacientes pluripatológicos de cada área básica de salud, se envió a su domicilio, una carta de presentación de parte de su médico de atención primaria y su centro de salud, donde se especifican las indicaciones a seguir, las razones de la visita y el personal que iría a visitarla. Además, se solicitó el consentimiento verbal de cada uno de los pacientes para ser incluidos en el estudio.

3.c Recogida de la información.

Inicialmente se cuantificó el número de medicamentos, excluyendo plantas medicinales que esté tomando en el momento de la entrevista. En este punto se excluyó a los pacientes que no recibiesen al menos 5 fármacos. Para la recogida de la información se realizó una entrevista estructurada (ANEXOS 8.3 y 8.4) al total de los pacientes estudiados mediante visita al centro de salud, o en caso de no poder el paciente acudir, mediante encuesta en su domicilio, dirigida al el propio paciente o a su cuidador principal en caso de deterioro cognitivo o sensorial o afasia que impidan la comunicación, previa cita concertada.

3.d Medida de las variables sobre medicamentos.

La información sobre medicamentos prescritos se recogió en el cuestionario (ANEXO 8.4). Se solicitó a la persona entrevistada que colocara encima de la mesa todos los medicamentos que estaba tomando, estuviesen o no prescritos por su médico de cabecera. Para cada uno de los medicamentos se repetían las preguntas: ¿para qué lo toma?, ¿ha sido prescrito por un médico? ¿quién es este médico?, ¿con qué frecuencia lo toma? y como lo tomaba en relación con las comidas. El cuestionario de la entrevista se diseñó y validó según Zarzuelo A et al. (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, adaptado para la detección de interacciones medicamentosas) (415). Toda la información recogida fue volcada a una base de datos creada para tal fin.

3.e Codificación de los medicamentos para el análisis grupos terapéuticos.

Cada especialidad farmacéutica fue clasificada en grupos terapéuticos según la clasificación anatómica terapéutica y química (ATC) según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

3.f Detección de las interacciones medicamentosas (IM). Establecimiento de la significación clínica.

Se definió como IM la posible de existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa del efecto de un medicamento debido a la coadministración de otro. Esta detección se llevó a cabo por investigadores del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío. Para la detección de las potenciales interacciones medicamentosas se utilizó la base de datos Drug-Reax System®, Micromedex Health Care, USA (416), aunque en caso de medicamentos no comercializados en Estados Unidos se utilizó la aplicación informática BOT del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Se revisaron las interacciones potenciales entre los medicamentos utilizados por cada persona entrevistada y se clasificó según su relevancia clínica estimada y el tiempo de instauración según dicha base de datos en:

- Categorías de niveles bajo de gravedad: “ninguna”, “menor” de la base de datos: no se notificaron.
- Categorías de niveles altos de gravedad: “moderada” o “mayor” independientemente del tiempo de instauración (rápido o lento): se realizó un informe completo dejando claramente indicadas las recomendaciones más apropiadas a la interacción detectada y su magnitud.

En caso de dudas sobre la relevancia clínica de la interacción se consultó el libro de texto **Drug Interactions Analysis and Management (417)** y se adjudicó la categoría de gravedad referida a dicha escala.

Posteriormente al trabajo inicial, y como comparación se utilizó un segundo sistema de detección en texto escrito, la referencia Drug Interaction Facts, editada por David S. Tatro y en su edición de 2008 (21), especificándose igualmente las interacciones detectadas y su grado de significación. Fueron seleccionadas las de grados de significación 1 a 3 y se desestimaron las interacciones de relevancia dudosa o nula (grados 4 y 5).

Para determinar los mecanismos de interacción farmacológica se utilizaron las bases de datos mencionadas y en caso de existir dudas se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y las referencias bibliográficas de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

3.g Información al médico de Atención primaria.

Una vez analizadas las interacciones con relevancia clínica, el Servicio de Farmacia informó a los médicos de atención primaria responsables, mediante informe tipo (ANEXO 8.5) por escrito y remitido por fax, donde se hizo constar:

3.g.1- Número de interacciones medicamentosas detectadas en cada paciente.

3.g.2.- Medicamentos implicados.

3.g.3- Si estaban prescritos por el propio médico de cabecera, por el especialista, si fueron recomendados por su farmacéutico o automedicados.

3.g.4- Recomendación terapéutica a seguir.

Las recomendaciones se realizaron en base a cuatro propuestas:

3.g.a.- Propuesta A: Suspensión del fármaco.

3.g.b.- Propuesta B: Modificar el tratamiento prescrito (modificación de las dosis o de la posología).

3.g.c.- Propuesta C: Monitorización plasmática del fármaco, de parámetros bioquímicos (glucosa, potasio, etc.) o parámetros clínicos (presión arterial, etc.).

3.g.d.- Propuesta D: Seguimiento clínico estrecho del paciente para la detección precoz de eventos adversos.

En la mayor parte de los casos el plazo de realización de dicho informe no excedió de 7 días hábiles tras la identificación de la interacción y en el caso de interacciones

potencialmente graves o con alto riesgo de reacciones adversas graves, se alertó inmediatamente al médico de cabecera correspondiente al caso telefónicamente o por fax.

3.h Evaluación de la recomendación.

Posteriormente los médicos de atención primaria respondieron mediante correo, fax o teléfono, indicando su aceptación o no de las propuestas terapéuticas y los motivos por los que no las aceptaba. Los motivos se clasificaron en cuatro: fallecimiento del paciente, suspensión previa del fármaco, consideración por parte del clínico como interacción no relevante y otros.

3.i Análisis estadístico y elaboración del mapa de interacciones medicamentosas en el área sanitaria estudiada.

El estudio estadístico descriptivo incluyó la prevalencia global, por centro de salud y en función de las características clínicas del paciente y de las interacciones. Se realizó un análisis estadístico descriptivo del área global y analítico, comparando las prevalencias entre los cuatro centros de salud, así como las diferencias en cuanto a los parámetros que se han especificado anteriormente. Para la comparación entre grupos se utilizó el test χ^2 mediante la corrección de Yates, salvo para variables cualitativas, empleando entonces el test exacto de Fisher. Para comparar medias de variables cuantitativas se utilizó el test T de Student y el test de ANOVA, salvo que fuesen no paramétricas, entonces se compararon las medianas mediante la U de Mann-Whitney. Se buscaron las correlaciones bivariadas entre variables cuantitativas dependientes e independientes, considerando las correlacionadas entre sí como posibles factores de confusión. Tras encontrar las variables con diferencias estadísticamente significativas para la exposición a interacciones farmacológicas potencialmente relevantes en la clínica por pruebas de χ^2 (variable dependiente dicotómica “presenta o no presenta”) o correlacionadas (variable dependiente cuantitativa “número de interacciones”), se calculó el

riesgo para cada variable en forma de odds ratio crudas mediante análisis de regresión logística binaria. Posteriormente se elaboraron modelos de regresión logística múltiple, determinando la asociación a presentar o no interacciones (dicotómica) teniendo en cuenta un número máximo de variables tal que incluyese al menos 10 casos por cada variable (418). Para las variables cuantitativas se realizaron análisis de regresión lineal. Para todos los tests estadísticos se consideraron significativos los resultados incluidos en el intervalo de confianza del 95%, o un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$). Se consideraron válidos los modelos cuyos tests de bondad de ajuste de no mostrasen diferencias estadísticamente significativas, el test de Hosmer-Lemeshow para modelos de regresión logística binaria, y los tests de bondad de ajuste R^2 y R^2 corregida para regresión lineal, considerándose los índices de inflación de la varianza para descartar las variables confusoras en el análisis de regresión lineal.

Con los datos obtenidos se elaboró un mapa de prevalencia de interacciones farmacológicas, incluyendo los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados, el porcentaje de interacciones relevantes versus no relevantes, y se indican los factores relacionados con una mayor frecuencia de interacciones.

Finalmente se describe el método de informe de recomendaciones, la descripción de dichas recomendaciones, el porcentaje de aceptación y los motivos de no aceptación.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0, Chicago Illinois.

4. RESULTADOS

4.a Estadística descriptiva

Sobre una muestra inicial de 806 pacientes, se excluyeron 79 casos por exitus del paciente antes de concluir el estudio, 44 por traslados de residencia, 5 por institucionalización, 327 por datos incompletos, y 11 por otros motivos, como no cumplir criterios diagnósticos, no estar polimedicado o no aceptar participar en el estudio. Se obtuvo una muestra final de 502 pacientes pluripatológicos polimedicados. De ellos 92 pertenecían al centro de salud nº 1, un 18,3%, 178 al centro de salud nº 2, un 35,5%, 48 al centro de salud nº 3, un 9,6%, y 184 al centro de salud nº 4, un 36,7%.

Un 48% fueron varones y el 52% mujeres. La edad media fue de $74,46 \pm 9,75$ años, con rango de 43 a 100 años. Un 69% de los pacientes disponía de cuidador. Estos cuidadores eran mayoritariamente hijos del paciente. Un 75,2%, 377 pacientes, recibían 7 ó más fármacos, y 302, el 60,4% 8 ó más fármacos. Un 29,3%, 141, había ingresado al menos una vez en un hospital en el año anterior.

Tabla 4.a.1: Estadísticos descriptivos: datos demográficos y asistenciales.

	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Rango</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>
EDAD	502		43-100	74,46	9,75
DISPONE DE CUIDADOR	305	69,2			
EDAD CUIDADOR	305		14-88	60,67	14,88
RELACIÓN CUIDADOR	305		0-5	1,70	0,97
NÚMERO DE CATEGORÍAS	502		2-5	2,50	0,64
ESCALA DE GIJÓN	443		0-5	1,09	1,15
ÍNDICE DE BARTHEL	442		0-100	76,07	30,72
90-100	283	56,4			
80-90	48	9,6			
60-80	57	11,4			
<60	114	22,7			
PUNTUACIÓN PFEIFFER	419		0-10	7,62	3,04
Nº ESPECIALIDADES	478		0-9	1,67	1,35
MÉDICAS	464		0-5	1,11	,99
ÍNDICE DE ESFUERZO DEL CUIDADOR	158		0-13	5,27	3,49
Nº INGRESOS HOSPITAL/PACIENTE	483		0-12	0,53	1,12
Nº URGENCIAS C.S./PACIENTE	399		0-30	0,67	2,03
Nº URGENCIAS HOSPITAL/PACIENTE	482		0-10	0,61	1,12
Nº FÁRMACOS/PACIENTE	502		1-23	8,59	2,91

El número de categorías diagnósticas fue de $2,5 \pm 0,64$, predominando los sujetos con 2 categorías, un 58% del global, presentando 3 categorías un 35,1%, 4 categorías un 6,4% y 5 categorías un 0,6% de los individuos. La mayoría de los pacientes presentó una categoría A, de enfermedad cardíaca crónica, La categoría A2, cardiopatía isquémica, fue la más prevalente. En segundo lugar fue más prevalente en la muestra la categoría F, presentándola un 62,9% de los sujetos. Casi la mitad de los individuos presentó la categoría C de enfermedad pulmonar crónica sintomática. El resto de categorías fue menos frecuente (tabla 4.a.2).

Tabla 4.a.2 Estadísticos descriptivos. Distribución de individuos por categorías clínicas.

CATEGORÍA CLÍNICA DEFINITORIA DE PPP	N	% del total
CATEGORÍA A	344	68,5
Insuficiencia cardíaca	85	17,1
Cardiopatía isquémica	215	43,3
A1 + A2	44	8,9
CATEGORÍA B	202	40,2
Presenta enfermedad crónica osteoarticular con limitación funcional	85	16,9
Vasculitis y conectivopatías	29	5,8
Insuficiencia renal crónica	75	14,9
B1 + B2	3	0,6
B2 + B3	5	1,0
B1 + B3	5	1,0
CATEGORÍA C	190	47,8
Enf. pulmonar con limitación funcional	179	35,7
Cor pulmonale crónico	4	0,8
C1 + C2	7	1,4
CATEGORÍA D	17	3,4
Enf inflamatoria crónica intestinal	5	1,0
Hepatopatía crónica sintomática o en act.	12	2,4
CATEGORÍA E (enf. neurológica que genera discapacidad)	107	21,3
CATEGORÍA F	316	62,9
Arteriopatía periférica sintomática	41	8,2
DM2 con repercusión visceral no cardiopatía isquémica	223	44,4
F1 + F2	52	10,4
CATEGORÍA G	91	18,1
Enfermedad hematológica sin tto. activo	39	7,8
Enf. oncológica sin tto. específico	47	9,4
G1 + G2	5	1,0

Las interacciones medicamentosas de grado “mayor” o “moderado” según la referencia Drug-Reax® y de grado de significación 1 según la referencia DIF se presentaron en un porcentaje importante de pacientes (tabla 4.a.3). La prevalencia de interacciones medicamentosas grados “mayor” o “moderado” según Drug-Reax® fue de $1,53 \pm 0,11$

interacciones por paciente. Considerando sólo las de grado “mayor”, se encontró una media de $0,94 \pm 1,34$ interacciones “mayores” por paciente. Respecto a la referencia DIF, debido a una menor proporción de interacciones con grado de significación 1 respecto a los grados 2 y 3, se halló una media de $1,57 \pm 1,61$ interacciones farmacológicas “de evidencia establecida” ó grados 1 a 3, y una media de $0,53 \pm 0,91$ interacciones “mayores y de evidencia establecida”, ó grado de significación 1 (tabla 4.a.3).

Tabla 4.a.3 Estadísticos descriptivos. Distribución de interacciones medicamentosas detectadas por Drug-Reax® y Drug Interaction Facts 2008 (DIF) en la muestra.

	N	%	Rango	Media	Desv. típ.
N° INTERACCIONES GRADOS “MODERADO” O “MAYOR” (Drug-Reax®, Micromedex)	283		0-12	1,53	0,11
- 1 interacción	68	24,1			
- 2 interacciones	41	14,5			
- 3 interacciones	31	11			
- 4 interacciones	17	6			
- 5 interacciones	8	2,8			
- 6 ó más interacciones	11	4			
N° INTERACCIONES GRADO “MAYOR” (Drug-Reax®, Micromedex)	275		0-10	0,94	1,34
- 1 interacción grado 1	65	12,9			
- 2 interacciones grado 1	40	8,0			
- 3 ó más interacciones grado 1	29	5,8			
N° INTERACCIONES GRADOS DE SIGNIFICACIÓN 1-3 (DIF)	502		0-10	1,57	1,61
- 1 interacción	148	29,5			
- 2 interacciones	90	18			
- 3 interacciones	64	12,8			
- 4 interacciones	29	5,8			
- 5 interacciones	11	2,2			
- 6 ó más interacciones	14	2,8			
N° INTERACCIONES SIGNIFICACIÓN 1 (DIF)	502		0-7	0,53	0,91
- 1 interacción grado 1	148	29,4			
- 2 interacciones grado 1	90	17,9			
- 3 ó más interacciones grado 1	118	23,5			

Los grupos terapéuticos más prescritos en la muestra final de pacientes pluripatológicos fueron los que se aprecian en la tabla 4.a.4. Se halló una elevada prescripción de inhibidores de la bomba de protones, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

Tabla 4.a.4: Grupos terapéuticos más prescritos según clasificación ATC.

Grupo ATC	Explicación	Frecuencias (nº pacientes)	Porcentaje (%)
A02BC	ANTIULCEROSOS: IBP	312	62,4
B01AC	ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS)	211	42,1
C09AA	INHIBIDORES DE LA ECA	205	41,1
C10AA	HIPOLIPEMIANTES : INH HMGCoA REDUCTASA	189	37,9
C03CA	DIURETICOS DE TECHO ALTO: SULFONAMIDAS	182	36,4
C01DA	VASODILATADORES : NITRATOS ORGANICOS	158	31,7
N05BA	ANSIOLITICOS: BENZODIAZEPINAS	151	30,3
A10BA	ANTIDIABETICOS ORALES: BIGUANIDAS	139	27,9
A10BB	ANTIDIABETICOS: SULFONILUREAS	109	21,9
A10A	INSULINAS	98	19,7
C03BA	DIURETICOS TECHO BAJO: TIAZIDAS	97	19,4
M01A	AINES	91	18,2
C01A	GLUCÓSIDOS CARDIACOS: DIGOXINA	74	14,8
R03A	AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS ACCIÓN LARGA	70	14,0
C07A	BETABLOQUEANTES	70	14,0
R03A	AGONISTA BETA2-ADRENERGICOS ACCIÓN CORTA	61	12,2
N02BE	ANALGESICOS: PIRAZOLONAS	59	11,8

En los 283 casos incluidos y estudiados mediante la herramienta informática Drug-Reax© se hallaron 1053 interacciones farmacológicas totales, de las cuales 560, un 53,3%, fueron farmacodinámicas, 296 farmacocinéticas, un 28,1%, y 197 de mecanismo desconocido, un 18,8% del global.

Entre las interacciones medicamentosas de mecanismo farmacocinético, este mecanismo se distribuyó como sigue:

- inhibición enzimática del sistema CYP/glucoproteína-P: 115, 11,0%;
- disminución de la absorción del fármaco: 54, 5,1%;
- desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas: 51, 4,9%;
- potenciación de la absorción del fármaco: 31, 3,0%;
- por inducción enzimática del sistema CYP/glucoproteína-P: 21, 2,0%.

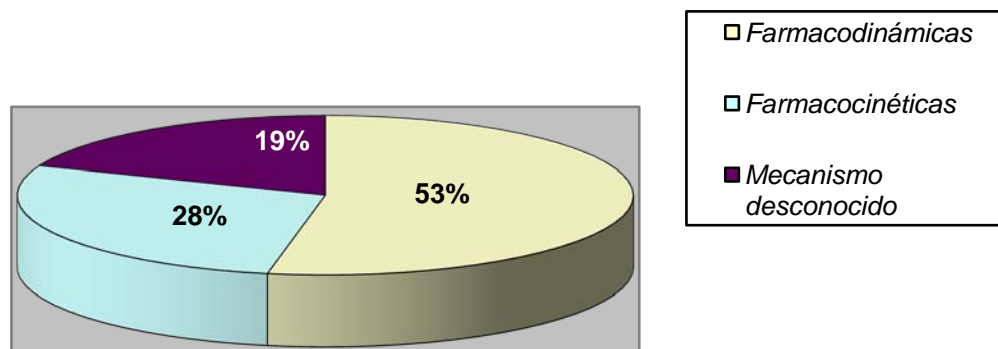


Figura 4.a.1: Distribución por mecanismo de interacción farmacológica para las interacciones medicamentosas totales.

En la tabla 4.a.5 se muestran los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas según el porcentaje de pacientes afectados y clasificados por grupos terapéuticos ATC.

Tabla 4.a.5: Grupos terapéuticos ATC que presentaron interacciones farmacológicas con mayor frecuencia.

GRUPO ATC	Descripción	Frecuencias (n° pacientes)	Porcentaje (%)
B01AC	ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	210	29,7
C09AA	INHIBIDORES ENZIMA CONV. ANGIOTENSINA	142	20,1
C03CA	DIURETICOS DE TECHO ALTO: furosemida	98	13,8
C01AA	GLUCOSIDOS DE DIGITAL	94	13,3
A02BC	ANTIULCEROSOS: IBP	77	10,9
A10BB	ANTIDIABETICOS: SULFONILUREAS	67	9,5
A10A	INSULINAS	62	8,8
C07A	BETABLOQUEANTES	62	8,8
B01AA	ATICOAGULANTES ORALES	57	8,1
M01A	ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	55	7,8
C03BA	DIURETICOS: torasemida	54	7,6
A10BA	ANTIDIABETICOS ORALES: biguanidas	45	6,4
C03DA	DIURETICOS. ANTAGONISTA DE ALDOSTERONA	44	6,2
C01DA	VASODILATADORES : nitratos	41	5,8
N05BA	ANSIOLITICOS: benzodiazepinas	41	5,8

IBP= inhibidores de la bomba de protones.

Tras un cribado por parte de los investigadores farmacéuticos, se consideraron potencialmente relevantes en la clínica 473 (44,3%). De ellas 324 fueron mayores (68,5%), 42 moderadas (8,9%) y 107 menores (22,6%). El mecanismo de interacción fue

farmacocinético con mayor frecuencia (tabla 4.a.6).

Tabla 4.a.6: Mecanismos de las interacciones medicamentosas seleccionadas por el Servicio de Farmacia.

Mecanismo de interacción	N (%)
Farmacodinámico	178 (37,6)
Desconocido	100 (21,1)
Farmacocinético	195 (41,2)
Inhibición metabolismo	78 (16,5)
Distribución (desplazamiento unión proteínas plasmáticas)	35 (7,4)
Inhibición absorción	32 (6,8)
Potenciación absorción	24 (5,1)
Inhibición eliminación	11 (2,3)
Potenciación metabolismo	7 (1,5)
Potenciación eliminación	5 (1,1)
Inhibición metabolismo y desplazamiento	2 (0,4)
Inhibe absorción y potencia eliminación	1 (0,2)
Total	473

N= número de pares que interaccionan para cada mecanismo, %= porcentaje del total.

Tabla 4.a.7: Fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas relevantes.

Fármaco	Grupo ATC	Nº interacciones	Porcentaje
Digoxina	C01A	74	15,6
Omeprazol	A02B	72	15,2
Ácido acetilsalicílico	B01A	53	11,2
Acenocumarol	B01A	42	8,9
Enalapril	C09A	37	7,9
Glibenclamida	A10B	37	7,9
Furosemida	C03C	35	7,4
Warfarina	B01A	29	6,1
Hidroclorotiazida	C03B	27	5,7
Espironolactona	C03D	25	5,3
Metformina	A10B	25	5,3
Captopril	C09A	20	4,2
Carvedilol	C07A	20	4,2
Ibuprofeno	M01A	19	4,0
Clorzepato dipotásico	N05B	17	3,6
Ramipril	C09A	17	3,6
Diltiazem	C08D	15	3,1
Insulina Humana acción intermedia+rápida	A10A	15	3,1
Amiodarona	C01B	11	2,3
Diclofenaco	M01A	9	1,9

Entre los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones relevantes se encuentran los más prescritos, omeprazol, ácido acetilsalicílico e IECA, pero destaca la presencia de los fármacos de estrecho margen terapéutico como digoxina y acenocumarol (tabla 4.a.7). Los pares de fármacos que interaccionaron más frecuentemente entre sí según la selección por parte de Farmacia fueron inhibidores de la bomba de protones con

anticoagulantes orales, benzodiacepinas e inhibidores de la bomba de protones e IECA con insulina (tabla 4.a.8).

Tabla 4.a.8: Pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas entre las 473 interacciones medicamentosas seleccionadas por el Servicio de Farmacia, basadas en el sistema Drug-Reax® (N=283). Se muestra el grado de relevancia asociado a dichos pares según esta herramienta.

	Nº interacciones	Porcentaje	Gravedad
Anticoagulantes-IBP	26	5,52	Mayor
Benzodiacepinas-IBP	22	4,67	Mayor
Anticoagulantes-otros*	21	4,46	Menor/Mayor/Moderada
IECA-insulina	21	4,46	Mayor
IECA-sulfonilureas	20	4,25	Mayor
Digoxina-diuréticos de asa	19	4,03	Mayor
Digoxina-IBP	19	4,03	Mayor
Digoxina-espironolactona	14	2,97	Moderada
AAS-sulfonilureas	14	2,97	Mayor
AINE-diuréticos	12	2,55	Mayor
AAS-AINE	12	2,55	Mayor
Hierro-IBP	10	2,12	Mayor
Anticoagulantes-paracetamol	10	2,12	Mayor
IECA-metformina	10	2,12	Mayor
Betabloqueantes-dihidropiridinas	10	2,12	Mayor
Furosemida-beta-2-agonistas	9	1,91	Mayor
IECA-digoxina	8	1,70	Moderada
AAS-ISRS	8	1,70	Mayor
AAS-verapamil/diltiazem	8	1,70	Mayor
Tiazidas-metformina	7	1,49	Menor/Mayor
Tiazidas-beta-2-agonistas	7	1,49	Mayor
Betabloqueantes-insulina	7	1,49	Mayor
Digoxina-atorvastatina	7	1,49	Mayor
IECA-espironolactona	7	1,49	Moderada
Tiazidas-antidiabéticos orales	6	1,27	Mayor
AINE-ISRS	6	1,27	Mayor
Alopurinol-IECA	6	1,27	Moderada

*Anticoagulantes-otros: acenocumarol-alopurinol, acenocumarol-amiodarona, acenocumarol-gemfibrozilo, acenocumarol-lactulosa, acenocumarol-norfloxacino, warfarina-amiodarona, warfarina-clopidogrel, warfarina-lactulosa.

Tras aplicar el listado de pares de fármacos (tabla 4.a.8) que interaccionaron al total de la cohorte de pacientes pluripatológicos, la proporción de pares implicados fue similar (tabla 4.a.9).

Tabla 4.a.9: Pares de fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas potencialmente relevantes en la clínica en la muestra global (N=502).

	Frecuencia	Porcentaje
Benzodiacepinas-IBP	96	19,2
AAS-sulfonilureas	57	11,4
IBP-anticoagulantes orales	53	10,6
Digoxina-diuréticos de alto techo : sulfamidas	49	9,8
IECA-insulina	43	8,6
Digoxina-IBP	47	9,4
AAS-AINE	44	8,8
Sales de hierro-IBP	37	7,4
Betabloqueantes-antidiabéticos orales e insulina	36	7,2
AAS-betabloqueantes	35	7,0
Digoxina-espironolactona	25	5,0
AINE-betabloqueantes	23	4,6
Diuréticos de asa-tiazidas	20	4,0
AAS-diltiazem y verapamilo	20	4,0
AAS-ISRS	15	3,0
Anticoagulantes-paracetamol	13	2,6
IECA-espironolactona	6	1,2
Digoxina-atorvastatina	6	1,2
Digoxina-captopril	6	1,2
Enalapril-metformina	6	1,2
Digoxina-carvedilol	5	1,0
AINE-diuréticos sulfamidas	5	1,0
Antiepilépticos-calcioantagonistas no dihidropiridínicos	5	1,0
Amiodarona-anticoagulantes orales	5	1,0
Amlodipino-betabloqueantes	5	1,0
Diuréticos sulfamidas-beta-2-agonistas	4	0,8
Neurolépticos-antidepresivos tricíclicos	2	0,4

La prevalencia global de interacciones relevantes (IMR) seleccionadas por Farmacia fue del 62,5%. La distribución de IMR por grupos etarios se muestra en las tablas 4.a.10 y 4.a.11 y puede apreciarse gráficamente en las figuras 4.a.2 y 4.a.3.

Esta prevalencia fue mayor en torno a los 70 años de edad, y más baja en las edades extremas, menores de 65 años y mayores de 84 años, para las IMR seleccionadas por Farmacia, y más baja en los de 84 ó más años para la referencia Drug Interaction Facts 2008.

Tabla 4.a.10: Distribución del número de IMR seleccionadas por los investigadores farmacéuticos de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, por percentiles de edad.

Nº IMR SFDR	Edad paciente						Total N (%)
	<= 65 N (%)	66 - 72 N (%)	73 - 76 N (%)	77 - 79 N (%)	80 - 83 N (%)	84+ N (%)	
0	24 (45,3)	18 (30,5)	15 (28,3)	11 (33,3)	13 (31,0)	20 (46,5)	101 (35,7)
1	10 (18,9)	17 (28,8)	14 (26,4)	10 (30,3)	10 (23,8)	10 (23,3)	71 (25,1)
2	6 (11,3)	7 (11,9)	9 (17,0)	7 (21,2)	8 (19,0)	5 (11,6)	42 (14,8)
3	5 (9,4)	6 (10,2)	5 (9,4)	3 (9,1)	7 (16,7)	7 (16,3)	33 (11,7)
4	5 (9,4)	7 (11,9)	1 (1,9)	2 (6,1)	1 (2,4)	1 (2,3)	17 (6,0)
5	2 (3,8)	2 (3,4)	4 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)
6	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)
7	1 (1,9%)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,1)
≥ 8	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,4)
Alguna	29 (54,7)	41 (69,5)	38 (71,7)	22 (66,7)	29 (69,0)	23 (53,5)	182 (64,3)
Total	53	59	53	33	42	43	283

Tabla 4.a.11: Distribución del número de interacciones farmacológicas detectadas por el sistema DIF por percentiles de edad.

Nº interacciones DIF	Edad paciente						Total N(%)
	<= 65 N(%)	66 - 72 N(%)	73 - 76 N(%)	77 - 79 N(%)	80 - 83 N(%)	84+ N(%)	
0	26 (28,9)	25 (26,3)	29 (31,5)	20 (30,8)	19 (23,8)	27 (33,8)	146 (29,1)
1	23 (25,6)	22 (23,2)	27 (29,3)	23 (35,4)	33 (41,3)	20 (25,0)	148 (29,5)
2	21 (23,3)	18 (18,9)	19 (20,7)	10 (15,4)	13 (16,3)	9 (11,3)	90 (17,9)
3	13 (14,4)	15 (15,8)	9 (9,8)	7 (10,8)	6 (7,5)	14 (17,5)	64 (12,7)
4	3 (3,3)	8 (8,4)	3 (3,3)	5 (7,7)	4 (5,0)	6 (7,5)	29 (5,8)
5	2 (2,2)	2 (2,1)	2 (2,2)	0 (0)	3 (3,8)	2 (2,5)	11 (2,2)
6	2 (2,2)	1 (1,1)	2 (2,2)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)	7 (1,4)
7	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	3 (0,6)
≥ 8	0 (0)	2 (2,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	4 (0,8)
Alguna	64 (71,1)	70 (73,7)	63 (68,5)	45 (69,2)	61 (76,2)	53 (66,2)	356 (70,9)
Totales	90	95	92	65	80	80	502

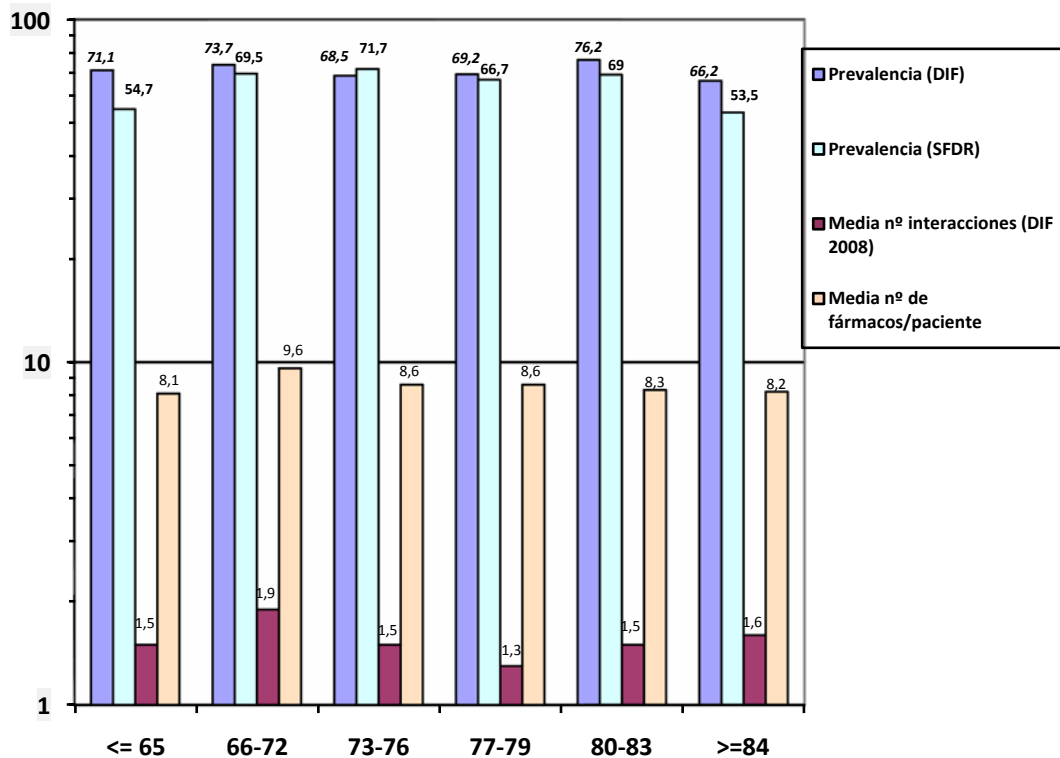


Figura 4.a.2: Prevalencia de interacciones farmacológicas por grupos de edad (6 percentiles).

El grupo etario con menor prevalencia fue el de ≥ 84 años (DIF) o ≥ 84 años y ≤ 65 años (Drug-Reax®), pese a presentar una media de número de interacciones y una media de número de fármacos por paciente similar al resto de grupos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas por las pruebas de χ^2 .

En la figura 4.a.2 apreciamos la relación entre la media de número de fármacos por paciente y grupo etario y la prevalencia de IMR por grupo etario para ambos sistemas de detección de interacciones.

Como puede apreciarse en la figura 4.a.3, las interacciones medicamentosas se distribuyeron en relación a la edad del paciente en años con una morfología similar a una campana de Gauss, con mediana en torno a los 72 años, de forma casi idéntica para ambos sistemas de detección de interacciones farmacológicas, SFDR y DIF.

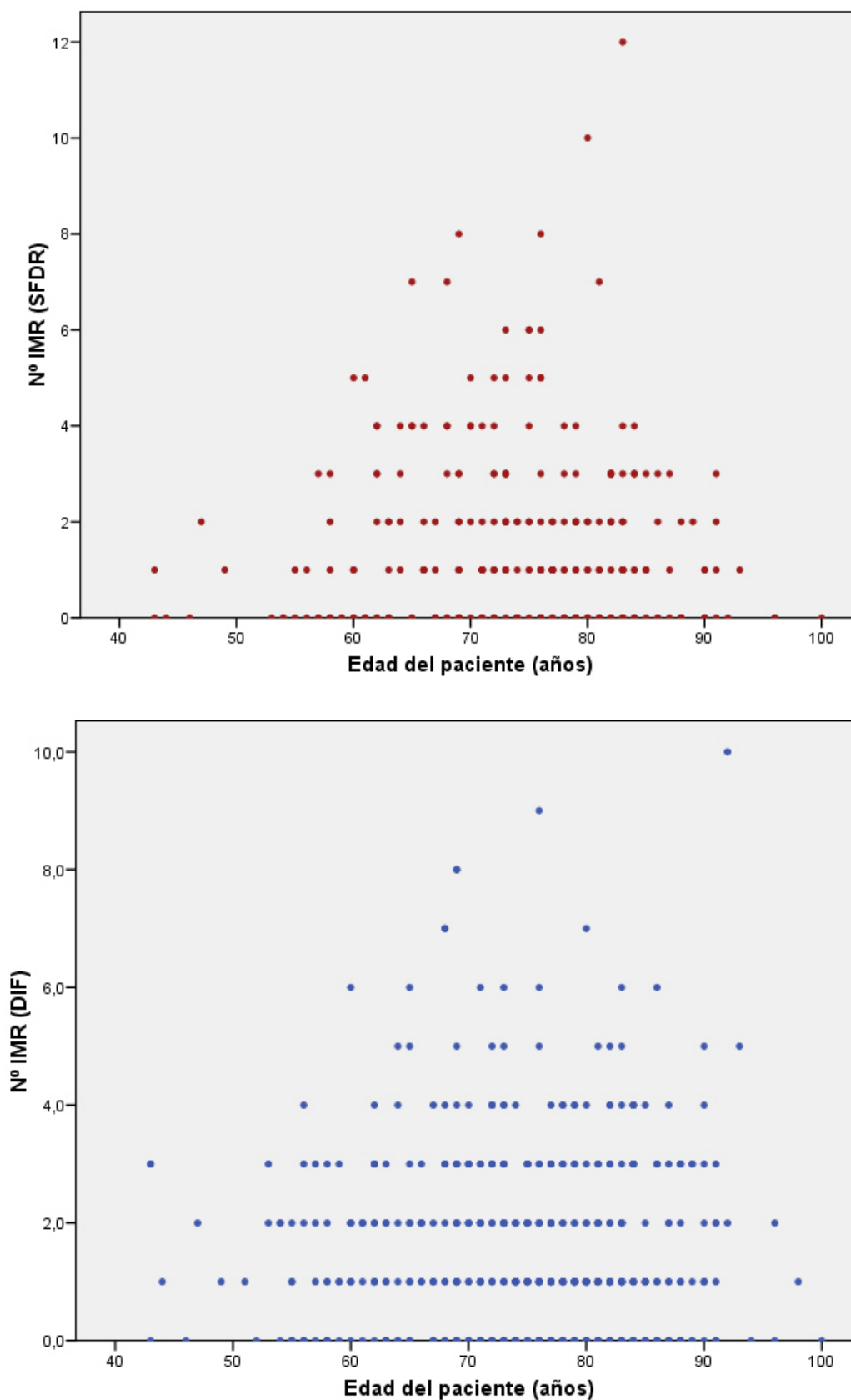


Figura 4.a.3: Distribución del número de interacciones fármaco-fármaco seleccionadas por Farmacia (basadas en Drug-Reax®), arriba, o DIF según edad del paciente, debajo, en los PPP incluidos.

4.b Estadística inferencial.

En la tabla 4.b.1 puede apreciarse las diferencias de porcentajes de pacientes con interacciones farmacológicas potencialmente relevantes en la clínica detectadas por el sistema de Farmacia (basado en Drug-Reax®, SFDR) de Micromedex y Drug Interaction Facts 2008 (DIF), en función de las variables demográficas. Las diferencias estadísticamente significativas para las variables asistenciales se exponen en la tabla 4.b.2.

Tabla 4.b.1: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las variables demográficas.

	N	% SFDR	χ^2	p*	N	% DIF	χ^2	p*
EDAD					502			
< ó = 83 años	240	64,6	2,80	0,07	422	71,8	—	NS
≥84 años	43	51,2	—	NS	80	66,3	—	NS
EDAD CUIDADOR	109				305			
≤60	60	63,3	—	NS		76,8	5,52	0,01
>60	49	69,4				62,8		
RELACIÓN CUIDADOR	134				305		—	NS
Esposo/a	62	71,0	3,15	0,06	154	81,5	—	NS
Hijo/a	59	52,5	4,88	0,02	114	85,9	—	NS
Centro de Salud:								
- 1°	70	52,9	3,73	0,04	92	75,0	—	NS
- 2°	—	—	—	—	178	53,9	38,57	0,00
- 3°	30	43,3	5,29	0,02	48	64,6	—	NS
- 4°	183	69,4	10,39	0,00	184	86,9	15,15	0,00

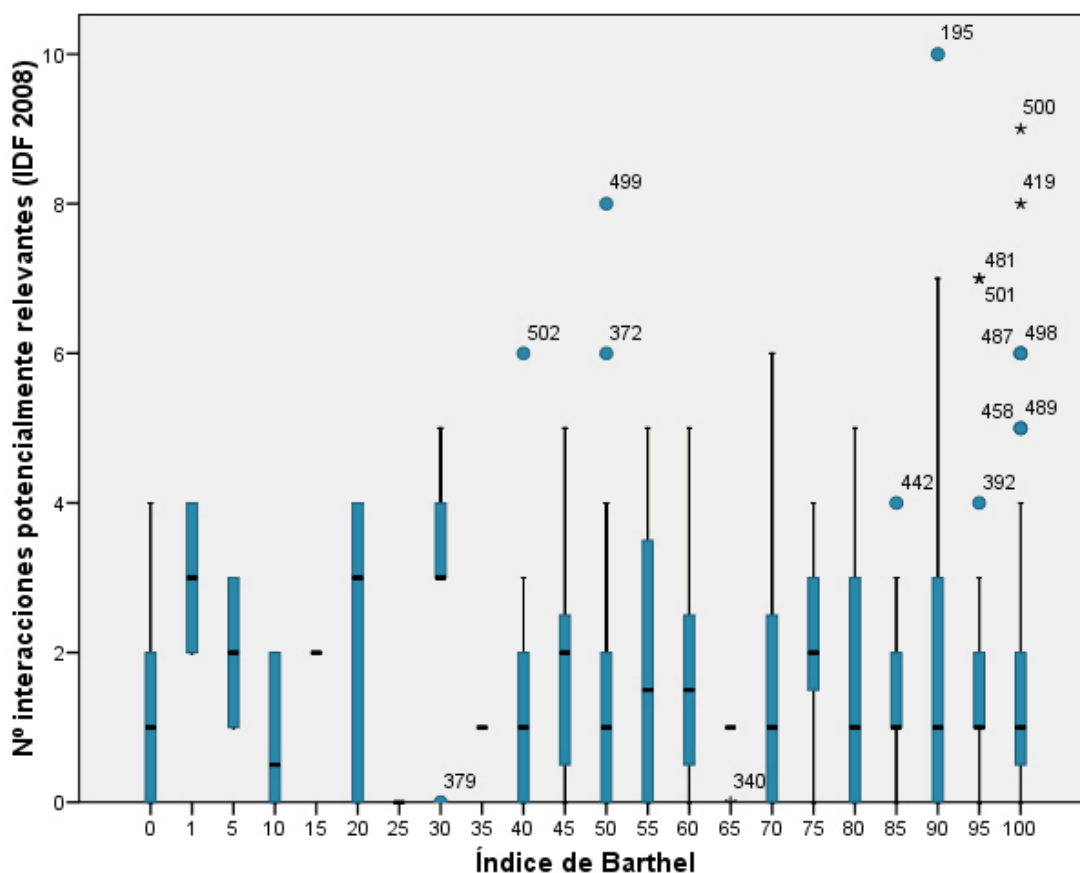
Tabla 4.b.2: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las variables asistenciales.

	N	% SFDR	χ^2	p*	N	% DIF	χ^2	p*
Nº INGRESOS HOSPITAL/PACIENTE	264				483			
6-9	8	100		0,02	2	71,4	—	NS
2-5	38	76,7	—	NS	50	78,0	—	NS
1	45	64,4	—	NS	85	68,8	—	NS
0	184	59,8	3,16	0,05	341	67,4	5,36	0,01
Nº URGENCIAS HOSPITAL/PACIENTE	263				482			
≤1	231	60,2	5,34	0,02	415	69,2	—	NS
>2	32	81,3			67	77,6		
FÁRMACOS/PACIENTE ≥7	215	68,4	12,97	0,00	378	75,1	13,19	0,00
<7	68	44,1			124	58,1		

*Valor de p según test exacto de Fisher. Los porcentajes se refieren a porcentaje de pacientes con al menos una interacción para cada sistema de detección. Se compara cada subgrupo con el resto de subgrupos dentro de cada variable.

El número de ingresos hospitalarios y de asistencia en las urgencias hospitalarias presentaron diferencias significativas con el porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas, pero no así el número de asistencias en las urgencias del centro de salud. Un número de fármacos ≥ 7 mostró diferencias más importantes en porcentajes de pacientes con interacciones, como cabría esperar, de 68,4% frente a 44,1% ($p= 0,00$) para las IMR del SFDR y de 75,1% frente a 58,1% ($p= 0,00$) para DIF. El grado de discapacidad para las actividades básicas de la vida diaria, valorado según el índice Barthel, no presentó diferencias significativas de prevalencia de IMR para ambos sistemas. En la figura 4.b.1 se muestra la distribución del número de interacciones farmacológicas en relación al grado de dependencia funcional estimado por el índice de Barthel.

Figura 4.b.1: Distribución del número de interacciones farmacológicas potencialmente relevantes (Drug Interaction Facts 2008) según índice de Barthel (gráfico de cajas).



Tampoco presentaron asociación estadísticamente significativa con el porcentaje de exposición a IMR el género, disponer de cuidador, el grado de esfuerzo del cuidador, la capacidad funcional estimada mediante el índice de Barthel, el grado de deterioro cognitivo estimado mediante la puntuación del cuestionario de Pfeiffer, el número de especialidades implicadas en la prescripción y el número de consultas a urgencias del centro de salud.

Tabla 4.b.3: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre interacciones detectadas por ambos sistemas de detección para las categorías clínicas definitorias de paciente pluripatológico.

	N	% pacientes interacción SFDR	χ^2	p*	N	% pacientes interacción DIF	χ^2	p*
CATEGORÍA A								
No presenta	70	52,9	—	NS	158	60,1	15,14	0,00
Insuficiencia cardiaca	48	62,5	—	NS	85	76,5	—	NS
Cardiopatía isquémica	138	68,8	4,56	0,02	215	75,3	—	NS
A1 + A2	25	56,0	—	NS	44	81,8	—	NS
CATEGORÍA B								
No presenta	179	68,2	13,96	0,03	300	75,0	13,99	0,03
Presenta enfermedad crónica osteoarticular con limitación funcional	47	55,3	—	NS	85	67,1	—	NS
Vasculitis y conectivopatías	18	44,4	—	NS	29	55,2	—	NS
Insuficiencia renal crónica	32	53,1	—	NS	75	61,3	—	NS

*Valor de p para el test exacto de Fisher.

Respecto a las categorías clínicas definitorias de paciente pluripatológico, no presentaron asociación estadísticamente significativa con el porcentaje de exposición a IMR el número de categorías clínicas y las categorías clínicas C, D, E, F y G. Tan sólo la categoría A supuso un porcentaje mayor estadísticamente significativo para la exposición a al menos una interacción medicamentosa relevante en la clínica, para ambos sistemas de detección. Cumplir criterios de categoría B se asociaba a un menor porcentaje de pacientes con alguna interacción, en torno al 54%, frente a un 68,2% para Drug-Reax® y 62% frente a 75% para DIF, para los que no presentaban dicha categoría clínica.

Dada la probable asociación al número de fármacos por paciente entre las variables mencionadas y la presencia de interacciones, evaluamos las diferencias entre el porcentaje de pacientes con un número superior a seis fármacos y la exposición a IMR (tabla 4.b.4).

Tabla 4.b.4: Pruebas de χ^2 con las diferencias entre número de fármacos ≥ 7 para las distintas variables. Se exponen sólo las que presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

	N	% pacientes con ≥ 7 fármacos	χ^2	p*
EDAD CUIDADOR ≤ 73	178	80,9	4,28	0,03
CATEGORÍA A	502			
No presenta	158	62,1	20,56	0,00
Insuficiencia cardíaca	85	76,5	—	NS
Cardiopatía isquémica	215	75,3	—	NS
A1 + A2	44	81,8	—	NS
CATEGORÍA B	202		13,99	0,03
CATEGORÍA F	502			
No presenta	186	69,9	—	NS
Arteriopatía periférica sintomática	93	80,6	2,73	0,06
DM2 con repercusión visceral no cardiopatía isquémica	223	70,4	—	NS
F1 + F2	52	78,8	—	NS
Nefropatía diabética	139	83,5	6,95	0,01
Arteriopatía periférica sintomática	93	74,2	—	NS
A2 + C1	72	86,1	14,46	0,00
Nº ESPECIALIDADES ≥ 1	477		16,82	0,00
Nº ESPECIALIDADES MÉDICAS ≥ 1	464		19,84	0,00
INDICE DE ESFUERZO DEL CUIDADOR ≥ 2	120		3,44	0,04
Nº INGRESOS HOSPITAL/PACIENTE	483			
6-9	2	100,0	—	NS
2-5	49	89,1	5,58	0,01
0-1	426	74,6	6,45	0,01
Nº URGENCIAS C.S./PACIENTE	394			
≤ 2	367	76,3	3,82	0,03
> 3	27	92,6		
Nº URGENCIAS HOSPITAL/PACIENTE	482		—	NS
≤ 1	415	74,2	6,09	0,01
> 2	67	88,1		

*Valor de p para el test exacto de Fisher.

El número de especialistas médicos diferentes al de atención primaria implicados en la prescripción supuso un porcentaje creciente de pacientes con IMR. Para los atendidos exclusivamente por un médico de familia presentaron en un 62% más de 6 fármacos por paciente, los atendidos por 1 a 3 especialistas distintos del médico de familia un 80,4%, y los atendidos por 4 ó más especialistas diferentes un 100% de pacientes tenían prescrito más de 6 fármacos. Asimismo, el número de ingresos hospitalarios y de urgencias hospitalarias por

paciente se relacionó con un mayor número de fármacos de forma estadísticamente significativa.

No existieron diferencias estadísticamente significativas para el número de fármacos entre distintos centros de salud, a pesar de ello se encontraron diferencias no sólo para la prevalencia de interacciones, sino para presentar un mayor número de interacciones medicamentosas (tabla 4.b.5). Por ello otras variables estarían influyendo en la diferente prevalencia de interacciones farmacológicas. Realizamos subanálisis para los diferentes centros de salud para comprobar qué otros motivos podrían subyacer en la distinta prevalencia (tabla 4.b.6).

Tabla 4.b.5: Pruebas de χ^2 para número de interacciones, presentar alguna interacción ó 2 ó más interacciones para los sistemas SFDR y DIF según centro de salud (nº 4 frente al resto).

	SFDR χ^2 (p)*	DIF χ^2 (p)*
Nº interacciones	26,713(0,14)	86,50 (0,00)
Alguna interacción	63,22 (0,00)	48,18 (0,00)
2 ó más interacciones	215,50 (0,00)	63,68 (0,00)

*Valor de p para el test exacto de Fisher.

Tabla 4.b.6: Variables con diferencias estadísticamente significativas entre centros de salud.

Variables clínicas	Centro de salud				χ^2 (p)*
	1	2	3	4	
Categoría A2	42 (46,7%)	66 (37,5%)	12 (25,0%)	92 (52,6%)	25,55 (0,01)
Categoría F2	29 (31,5%)	84 (47,2%)	24 (50,0%)	84 (47,7%)	20,79 (0,01)
Nefropatía diabética	15 (16,5%)	48 (27,0%)	9 (18,8%)	65 (36,9%)	15,14 (0,00)
IBP	63 (68,5%)	95 (53,4%)	30 (63,8%)	122 (69,3%)	13,37 (0,04)
Insulinas	16 (17,4%)	35 (19,6%)	6 (12,8%)	40 (22,8%)	21,22 (0,01)
Betabloqueantes	21 (22,9%)	0 (0,0%)	6 (12,8%)	44 (25,0%)	59,22 (0,00)

IBP= prescripción de inhibidores de la bomba de protones.

Pruebas de χ^2 . Se enfrentó cada subgrupo de cada variable al resto para cada centro de salud.

*Valor de p para el test exacto de Fisher.

Las variables cuantitativas fueron no paramétricas salvo la edad.

Sólo dos variables presentaron diferencias significativas de medianas (test U de Mann-Whitney) con la exposición a una o más IMR: el número de ingresos hospitalarios (p=0,04) y el número de fármacos prescrito por paciente (p=0,00). Ambas se

correlacionaron con el número de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes como se muestra en la tabla 4.b.7.

Tabla 4.b.7: Correlaciones bivariadas entre las variables dependientes N° de interacciones según herramientas SFDR o DIF y variables cuantitativas.

		N° de interacciones SFDR	N° de interacciones según DIF
Edad paciente (años)	r	-0,00 (0,48)	-0,01 (0,43)
	N	283	502
N° categorías	r	0,09 (0,06)	0,04 (0,21)
	N	283	502
Escala de Gijón	r	-0,04 (0,26)	-0,04 (0,19)
	N	225	443
Índice de Barthel	r	0,03 (0,35)	-0,01 (0,46)
	N	235	442
Puntuación Pfeiffer	r	0,09 (0,08)	0,05 (0,18)
	N	220	419
N° especialistas prescriptores	r	-0,04 (0,27)	0,02 (0,37)
	N	259	478
N° urgencias hospital	r	0,09 (0,14)	0,13 (0,00)
	N	263	482
<u>N° ingresos hospitalarios</u>	r	0,18 (0,00)	0,15 (0,00)
	N	264	483
<u>N° fármacos prescrito/persona</u>	r	0,26 (0,00)	0,28 (0,00)
	N	282	502

r= coeficiente de correlación de Pearson.

Los análisis de regresión logística univariada mostraron un aumento de riesgo incremental por fármaco añadido al tratamiento del paciente de:

- para SFDR: odds ratio 1,28, IC 95% 1,14-1,44; p= 0,00

- para DIF: odds ratio 1,17, IC 95% 1,08-1,26; p=0,00.

En la tabla 4.b.8 se expone el análisis de regresión logística univariable para la variable dicotómica exposición a alguna interacción relevante para ambos sistemas de detección. Puede apreciarse cómo el número de fármacos superior a 6 y ser atendido en el centro de salud n° 4 se asociaron de forma potente a la exposición a alguna interacción para ambos sistemas.

En el análisis multivariable (tabla 4.b.9), un número de fármacos por paciente superior a 6 y ser atendido en el centro de salud n° 4 se asoció de forma independiente, sin existir interacción ni confusión entre ambas variables, a un riesgo de exposición de IMR en la clínica, para SFDR y DIF.

Tabla 4.b.8: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF y SFDR.

	≥ 1 IMR según SFDR OR (I.C.95%)	≥ 1 IMR según DIF OR (I.C. 95%)
N	283	502
Edad paciente ≥ 84 años	0,71 (0,41-1,23), p=0,22	0,77 (0,46-1,28) p=0,39
Edad > 76 años	1,04 (0,68-1,60), p=0,85	0,83 (0,56-1,22), p=0,34
<u>N° fármacos >7</u>	2,78 (1,57-4,79), p=0,00	2,31 (1,51-3,55), p=0,00
<u>Centro de salud 4</u>	2,27 (1,37-3,75), p=0,00	3,40 (2,40-6,43), p=0,00

Odds ratio crudas.

Tabla 4.b.9: Regresión logística binaria multivariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF y SFDR.

	≥ 1 interacciones según SFDR OR (I.C.95%)	≥ 1 interacciones según DIF OR (I.C. 95%)
<u>N° fármacos >7</u>	2,86 (1,61-5,06), p=0,00	2,46 (1,56-3,87), p=0,00
<u>Centro de salud 4</u>	2,37 (1,41-3,97), p=0,00	4,01 (2,43-6,22), p=0,00

Odds ratio ajustadas. Se descartó interacción y confusión entre ambas variables. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow con $p > 0,05$.

Tomando como variable dependiente dicotómica la exposición a 2 ó más interacciones relevantes, de nuevo el número de fármacos y ser atendido en el centro de salud n° 4 frente a otro centro se asociaron de forma potente a la exposición a 2 ó más IMR (tablas 4.b.10 y 4.b.11). De nuevo un número de fármacos por paciente superior a 6 y ser atendido en el centro de salud n° 4 se asoció a la exposición a 2 ó más IMR detectadas por ambos sistemas, SFDR y DIF. Además en este caso, una edad de más de 76 años se asoció a un menor riesgo de interacciones.

Las variables cuantitativas cuya correlación con el número de IMR se había comprobado anteriormente fueron estudiadas mediante análisis de regresión lineal (tabla

4.b.12). Para ambos sistemas, sólo el número de fármacos presentó una asociación lineal estadísticamente significativa.

El número de facultativos implicados en la prescripción se asoció de forma lineal con el número de fármacos prescrito por paciente ($t= 7,25$, $B= 0,14 \pm 0,02$, $p= 0,00$).

Tabla 4.b.10: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 2 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF y SFDR.

	≥ 2 interacciones según SFDR OR (I.C.95%)	≥ 2 interacciones según DIF OR (I.C. 95%)
N	283	502
Edad paciente ≥ 84 años	0,58 (0,28-1,19), $p=0,14$	0,99 (0,61-1,61) $p=0,97$
Edad > 76 años	0,79 (0,49-1,28), $p=0,34$	0,64 (0,45-0,91), $p=0,01$
Nº fármacos >7	3,77 (1,91-7,24), $p=0,00$	3,12 (1,95-4,97), $p=0,00$
Centro de salud 4	3,35 (1,31-8,59), $p=0,01$	2,04 (1,23-3,38), $p=0,01$

Odds ratio crudas.

Se muestran las variables con asociación estadísticamente significativa o relevantes en relación a otros análisis de regresión logística.

Tabla 4.b.11: Regresión logística multivariable (variable dicotómica ≥ 2 interacciones relevantes) por ambos sistemas DIF y SFDR.

	≥ 2 interacciones según SFDR OR (I.C.95%)	≥ 2 interacciones según DIF OR (I.C. 95%)
Edad > 76 años	1,05 (0,61-1,81), $p=0,85$	0,83 (0,56-1,23), $p=0,35$
Nº Urgencias Hospital	2,48 (0,96-6,44), $p=0,06$	1,97 (1,13-3,44), $p=0,02$
Nº fármacos >7	2,55 (1,37-4,74), $p=0,00$	3,08 (1,84-5,14), $p=0,00$
Centro de salud 4	2,66 (1,55-4,56), $p=0,00$	3,57 (2,37-5,38), $p=0,00$

Odds ratio ajustadas. Se descartó interacción y confusión entre ambas variables. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow con $p > 0,05$.

Tabla 4.b.12: Regresión lineal (variable dependiente número de interacciones farmacológicas relevantes en la clínica detectadas por SFDR y número de interacciones farmacológicas relevantes detectadas por DIF).

	Nº interacciones SFDR			Nº interacciones DIF		
	t	B (E.S.)	p	t	B (E.S.)	p
Nº fármacos	4,56	0,19 (0,04)	0,00	6,42	0,15 (0,02)	0,00

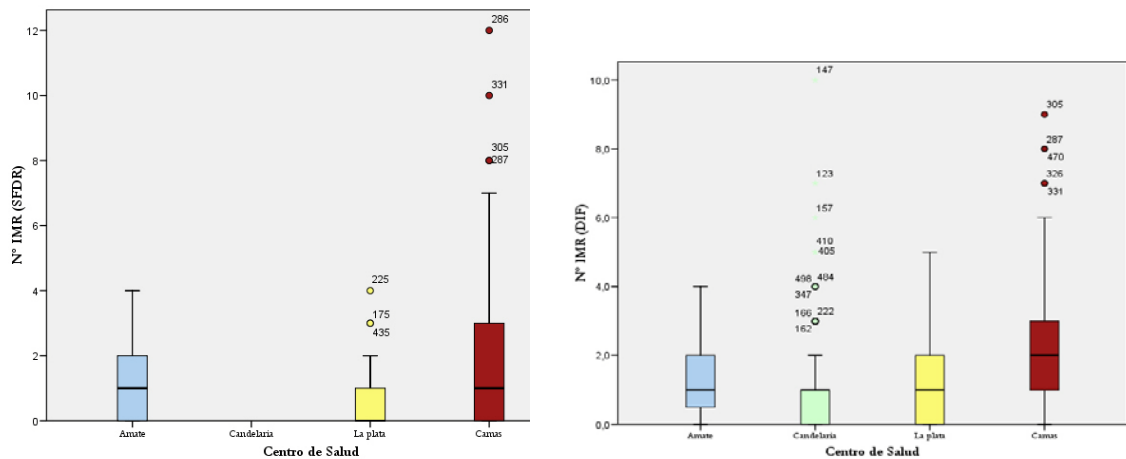


Figura 4.b.2: Diagrama de cajas que muestra la comparación del valor medio del número de interacciones potencialmente relevantes según la variable “ser atendido en un diferente centro de salud”, para ambos sistemas de detección (SFDR y DIF).

Los análisis de regresión logística para distintas categorías por pruebas de χ^2 y análisis de regresión logística binaria para ambos sistemas de detección mostró una asociación con la exposición a IMR detectadas por el sistema DIF, no para las detectadas por SFDR, para la presencia de categoría A y la ausencia de categoría B (tablas 4.b.13 y 4.b.14).

Los diferentes fármacos prescritos podrían presentar diferencias significativas con la exposición a IMR. En la tabla 4.b.15 se exponen las diferencias estadísticamente significativas halladas, para el sistema DIF, y el análisis de regresión logística univariable con las odds ratio crudas para cada variable de prescripción de fármaco. La prescripción de inhibidores de la bomba de protones, ácido acetilsalicílico, digoxina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, espironolactona y benzodiazepinas presentó asociación tanto a una mayor prevalencia de IMR como a una exposición a un número de fármacos mayor de 6 (tabla 4.b.16).

Tabla 4.b.13: Regresión logística binaria univariable (variable dicotómica ≥ 1 interacciones) por ambos sistemas DIF y SFDR.

	≥ 1 interacciones según SFDR OR (I.C.95%)	≥ 1 interacciones según DIF OR (I.C. 95%)
Categoría A	1,07 (0,68-1,70), p=0,77	2,19 (1,46-3,29), p=0,00
Categoría B	0,73 (0,48-1,13), p=0,16	0,62 (0,42-0,91), p=0,01
Categoría C	0,87 (0,56-1,34), p=0,52	0,67 (0,46-1,00), p=0,05
Categoría D	2,10 (0,76-5,82), p=0,15	1,35 (0,43-4,20), p=0,61
Categoría E	1,13 (0,66-1,92), p=0,66	0,93 (0,58-1,50), p=0,80
Categoría F	1,47 (0,95-2,28), p=0,08	1,08 (0,73-1,61), p=0,70
Categoría G	0,63 (0,34-1,16), p=0,14	0,78 (0,80-2,05), p=0,35

OR= Odds ratio crudas. I.C. 95%= intervalo de confianza para el 95% de los valores.

Tabla 4.b.14: Regresión logística multivariable para un modelo hipotético de asociación de categorías A, B y C (variable dicotómica ≥ 1 IMR) por DIF.

	≥ 1 IMR según DIF OR (I.C. 95%)
Categoría A	1,89 (1,24-2,88), p=0,00
Categoría B	0,62 (0,41-0,94), p=0,03
Categoría C	0,65 (0,43-0,99), p=0,04

OR= Odds ratio ajustadas. I.C. 95%= intervalo de confianza para el 95% de los valores.

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2= 0,55$, p=0,99.

Tabla 4.b.15: Fármacos y asociación a interacciones medicamentosas relevantes detectadas por DIF.

Fármaco	χ^2 (p)	OR	I.C. 95%	p
IBP	5,79 (0,06)	1,61	1,09-2,37	0,02
Antiácidos	2,60 (0,27)	0,65	0,32-1,35	0,25
Insulina	5,81 (0,12)	1,60	1,08-2,33	0,02
Sulfonilurea	16,18 (0,00)	3,17	1,77-5,68	0,00
Metformina	1,55 (0,21)	1,33	0,85-2,06	0,21
Otros antidiabéticos	7,51 (0,01)	0,36	0,17-0,77	0,01
Vitamina D	2,36 (0,13)	0,52	0,22-1,21	0,13
Calcio	1,10 (0,58)	1,00	0,49-1,96	0,95
Anticoagulantes orales	4,81 (0,03)	1,88	1,06-3,32	0,03
AAS	20,32 (0,00)	2,59	1,70-3,95	0,00
IHMGC _o AR	3,98 (0,14)	1,50	1,00-2,25	0,05
Digoxina	12,20 (0,00)	3,42	1,66-7,08	0,00
Nitratos	4,88 (0,09)	1,50	1,03-2,19	0,03
Dihidropiridinas (calcioantagonistas)	0,17 (0,68)	1,13	0,64-1,98	0,68
Otros calcioantagonistas	2,56 (0,11)	1,89	0,86-4,19	0,12
IECA	14,65 (0,00)	2,24	1,47-3,40	0,00
Tiazidas	8,16 (0,02)	2,21	1,27-3,86	0,01
Diuréticos de asa	6,34 (0,01)	1,71	1,12-2,60	0,01
Espironolactona	16,24 (0,00)	5,64	2,22-14,36	0,00
AINE orales	13,81 (0,00)	2,81	1,56-5,06	0,00
Benzodiazepinas	10,77 (0,01)	1,96	1,29-3,00	0,00
Agonistas β_2 de acción larga	9,72 (0,01)	0,47	0,29-0,77	0,00
Anticolinérgicos inhalados	2,16 (0,34)	0,76	0,48-1,21	0,26
Tiroxina	0,03 (0,86)	0,92	0,39-2,18	0,86

Pruebas de χ^2 . Análisis de regresión logística binaria: OR= Odds ratio crudas para las distintas variables de uso de fármacos. I.C. 95%= intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4.b.16: Fármacos y asociación a número de fármacos ≥ 7 por paciente.

Fármaco	χ^2 (p)	OR	I.C. 95%	p
IBP	2,75 (0,06)	2,58	1,70-3,90	0,00
Antiácidos	0,27 (0,60)	1,12	0,48-2,59	0,79
Insulina	0,02 (0,50)	1,36	0,92-2,01	0,12
Sulfonilurea	1,95 (0,11)	1,27	0,76-2,13	0,36
Metformina	0,02 (0,50)	2,19	1,31-3,68	0,00
Otros antidiabéticos	2,32 (0,12)	1,59	0,59-4,26	0,36
Vitamina D	0,49 (0,36)	7,50	1,00-56,22	0,05
Calcio	1,21 (0,55)	11,42	1,56-83,46	0,02
Anticoagulantes orales	17,20 (0,00)	2,05	1,09-3,84	0,03
AAS	0,30 (0,48)	1,67	1,09-2,56	0,02
IHMGC_oAR	1,88 (0,39)	3,00	1,85-4,87	0,00
Digoxina	13,18 (0,00)	2,02	1,03-3,97	0,04
Nitratos	0,85 (0,66)	2,73	1,68-4,42	0,00
Dihidropiridinas (calcioantagonistas)	0,38 (0,33)	2,42	1,16-5,02	0,02
Otros calcioantagonistas	0,28 (0,39)	7,30	1,74-30,64	0,01
IECA	7,53 (0,00)	1,77	1,15-2,73	0,01
Tiazidas	4,33 (0,09)	0,90	0,55-1,47	0,67
Diuréticos de asa	0,99 (0,19)	3,90	2,32-6,57	0,00
Espironolactona	6,22 (0,01)	2,14	1,02-4,47	0,04
AINE orales	2,17 (0,32)	1,51	0,91-2,51	0,11
Benzodiazepinas	1,53 (0,46)	1,99	1,26-3,13	0,00
Agonistas β_2 de acción larga	0,06 (0,47)	2,41	1,18-4,93	0,02
Anticolinérgicos inhalados	0,31 (0,35)	2,24	1,23-4,09	0,01
Tiroxina	1,80 (0,14)	8,57	1,15-63,92	0,04

Pruebas de χ^2 . Análisis de regresión logística binaria: Odds ratio crudas para las distintas variables de uso de fármacos. I.C. 95%= intervalo de confianza del 95%.

Dichas asociaciones sugieren que la relación de estos grupos de fármacos con una diferente exposición a IMR puede ser originada porque se asocian a un mayor número de fármacos por paciente. Para el resto de variables de prescripción de fármacos ésta no sería una explicación óptima.

Tabla 4.b.17: Modelo de regresión logística binaria múltiple. Factores asociados a la exposición de al menos una interacción detectada con la referencia SFDR.

	B (E.T.)	Wald	p	OR (I.C.95%)
Uso de digoxina	1,76 (0,68)	6,66	0,01	5,83 (1,53-22,25)
Uso de anticoagulantes orales	1,58 (0,49)	10,36	0,00	4,86 (1,86-12,73)
Centro de salud n° 4	1,13 (0,29)	15,21	0,00	3,09 (1,75-5,45)
N° de fármacos ≥ 7	1,04 (0,31)	11,01	0,00	2,83 (1,53-5,23)
Constante	-1,31 (0,35)	13,81	0,00	0,27

OR= Odds ratio ajustadas. I.C. 95%= intervalo de confianza del 95%. E.T.= error típico. Prueba de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=5,79$, $p=0,33$.

Establecidas las asociaciones de las distintas variables con la exposición a interacciones farmacológicas potencialmente relevantes en la clínica consideramos un modelo global que se muestra en la tabla 4.b.17, para el sistema SFDR y en la tabla 4.b.18 para el sistema DIF.

Tabla 4.b.18: Modelo de regresión logística binaria múltiple. Asociación de factores predictores de exposición a 1 ó más interacciones DIF.

	B (E.T.)	Wald	p	OR (I.C.95%)
Centro de salud nº 4	1,51 (0,26)	34,57	0,00	4,52 (2,73-7,48)
Uso de digoxina	1,29 (0,38)	11,32	0,00	3,64 (1,72-7,74)
Nº fármacos ≥ 7	0,72 (0,24)	9,18	0,00	2,06 (1,29-3,29)
Categoría A	0,49 (0,22)	4,89	0,03	1,64 (1,06-2,54)
Constante	-0,45 (0,23)	3,67	0,06	0,64

OR= Odds ratio ajustadas. I.C. 95%= intervalo de confianza del 95%. E.T.= error típico.

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2= 10,70$, $p= 0,10$.

En el modelo de regresión logística multivariable, tanto ser atendido en el centro de salud nº 4, un número de fármacos por paciente ≥ 7 y tener prescrita digoxina se asociaron de forma independiente y potente a mayor prevalencia de IMR con ambos sistemas. La prescripción de anticoagulantes orales sólo en el modelo óptimo para SFDR y presentar una categoría A sólo en el modelo óptimo para DIF.

Para las variables cuantitativas, el modelo de regresión lineal idóneo incluiría el número de ingresos hospitalarios y el número de fármacos prescrito, para las interacciones detectadas tanto por SFDR como por DIF. El número de especialistas prescriptores rozó la significación estadística. El resto de variables cuantitativas no presentó asociación por regresión lineal (tablas 4.b.19 y 4.b.20).

Tabla 4.b.19: Modelo de regresión lineal, variable dependiente número de interacciones según SFDR.

Estadísticos de colinealidad						
Modelo	B (E.T.)	Beta	t	Valor de p	Tolerancia	FIV
Constante	0,03 (0,39)		0,08	0,94		
Nº ingresos hospital	0,29 (0,11)	0,16	2,71	0,01	0,98	1,02
Nº de especialistas	-0,18 (0,09)	-0,12	-2,00	0,05	0,93	1,08
Nº de fármacos	0,19 (0,05)	0,27	4,33	0,00	0,93	1,08

$R^2= 0,10$, R^2 corregida= 0,09.

FIV= factor de inflado de la varianza.

Tabla 4.b.20: Modelo de regresión lineal, variable dependiente número de interacciones según DIF.

Estadísticos de colinealidad						
Modelo	B (E.T.)	Beta	t	Valor de p	Tolerancia	FIV
Constante	0,25 (0,22)		1,13	0,26		
Nº ingresos hospital	0,19 (0,06)	0,13	3,00	0,00	0,98	1,02
Nº de especialistas	-0,10 (0,06)	-0,08	-1,75	0,08	0,91	1,11
Nº de fármacos	0,16 (0,03)	0,29	6,18	0,00	0,90	1,11

R²= 0,10, R² corregida= 0,09.

FIV= factor de inflado de la varianza.

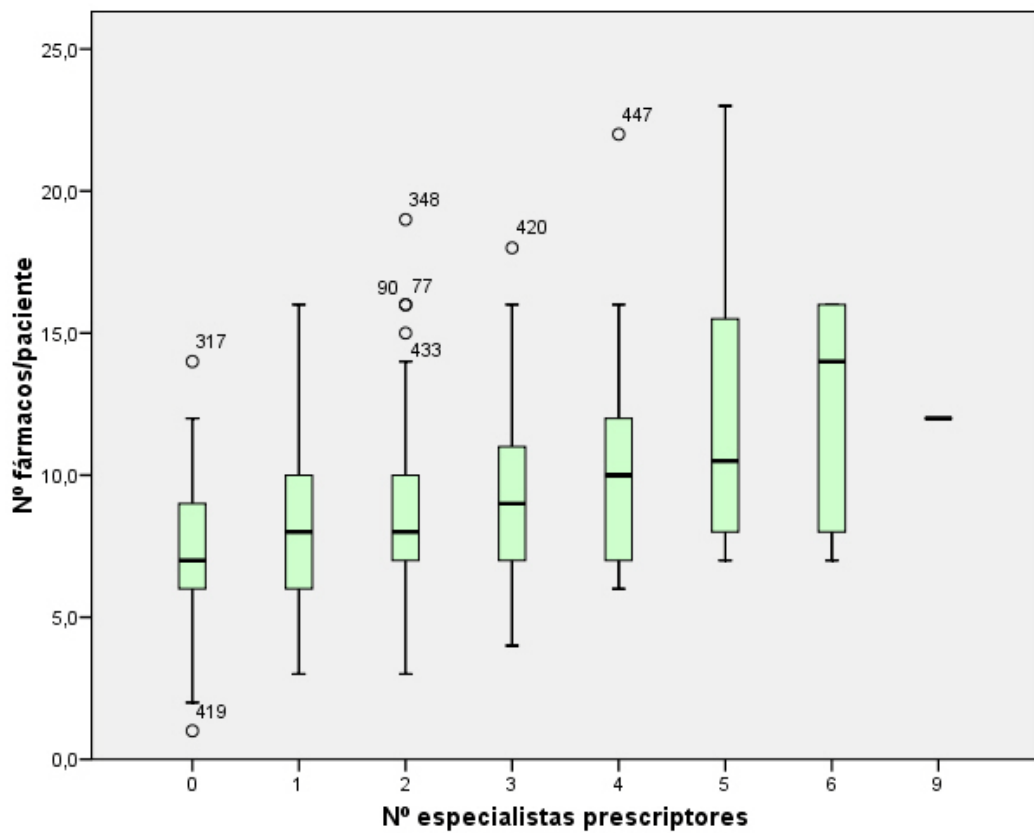


Figura 4.b.3: Número de fármacos por paciente en función del número de especialistas prescriptores.

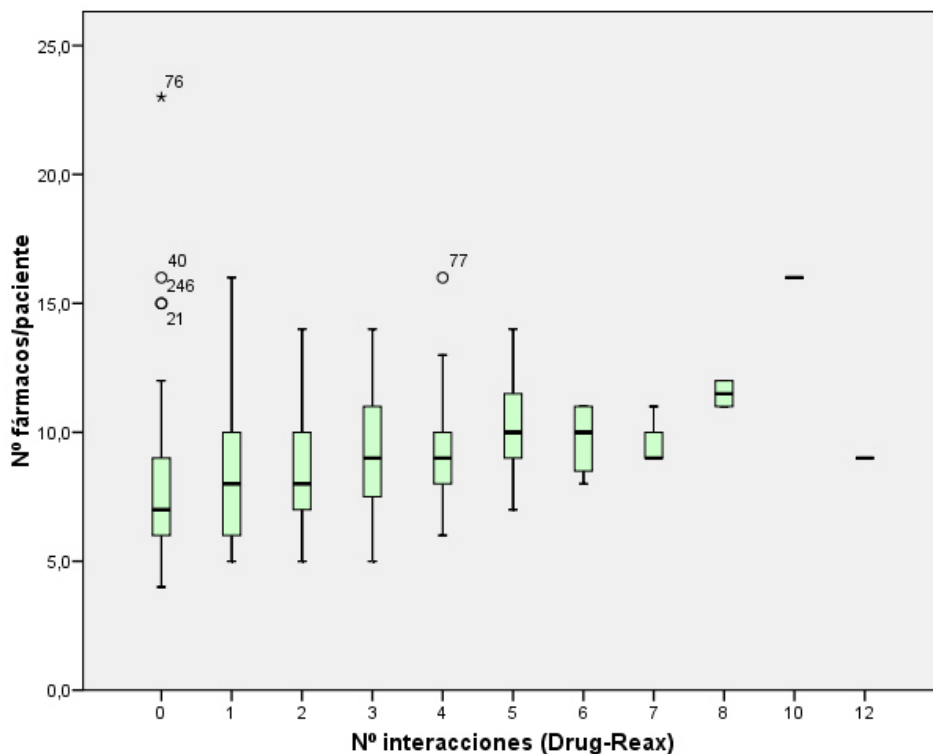


Figura 4.b.4: Relación entre el número de fármacos por paciente y número de interacciones detectadas por SFDR (basado en Drug-Reax®).

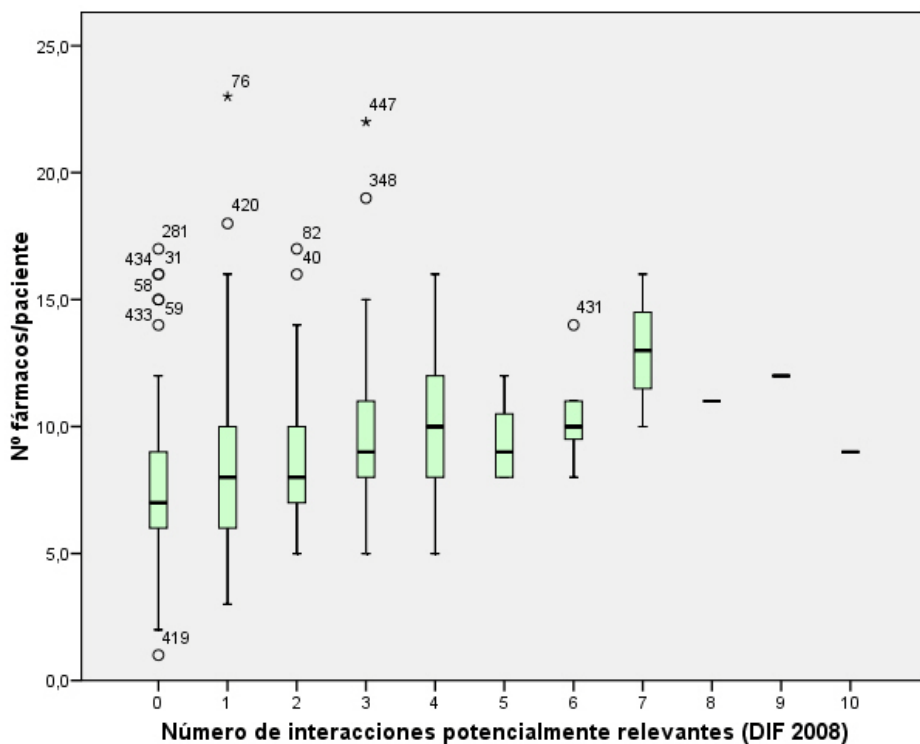


Figura 4.b.5: Relación entre el número de fármacos por paciente y número de interacciones detectadas por DIF.

4.c Comparación de ambos sistemas de detección:

Los dos sistemas de screening de interacciones medicamentosas presentaron múltiples diferencias que se exponen a continuación.

Tabla 4.c.1: Pares de fármacos con interacción clínicamente relevante (SFDR) no reconocidos en la referencia Drug Interaction Facts 2008 (DIF).

Pares de fármacos no recogidos en DIF	N (%)	N total del par SFDR (%)
1) anticoagulantes-otros ¹	6 (4,1)	21 (4,4)
2) AAS-calcioantagonistas no dihidropiridínicos	8 (5,5)	8 (1,7)
3) AAS-ISRS	8 (5,5)	8 (1,7)
4) AAS-calcio	4 (2,8)	4 (0,8)
5) alendronato-calcio	1 (0,7)	1 (0,2)
6) alendronato-hierro	1 (0,7)	1 (0,2)
7) almagato-otros ²	2 (1,4)	7 (1,5)
8) alopurinol-otros ³	1 (0,7)	2 (0,4)
9) BDZ-otros ⁴	1 (0,7)	2 (0,4)
10) tiazidas-antidiabéticos orales ⁵	1 (0,7)	6 (1,3)
11) beta-2-agonistas-glucocorticoides orales	4 (2,8)	4 (0,8)
12) AINE-diuréticos ⁶	2 (1,4)	12 (2,5)
13) AINE-sulfonilureas	2 (1,4)	2 (0,4)
14) ADT-otros	1 (0,7)	1 (0,2)
15) betabloqueantes-dihidropiridinas ⁷	9 (6,2)	10 (2,1)
16) AINE-calcioantagonistas	2 (1,4)	2 (0,4)
17) betabloqueantes-insulina ⁸	5 (3,4)	7 (1,5)
18) digoxina-metformina	1 (0,7)	1 (0,2)
19) IECA-metformina	10 (6,9)	10 (2,1)
20) IECA-insulina	23 (14,5)	21 (4,4)
21) fentanilo-BDZ	2 (1,4)	2 (0,4)
22) furosemida-beta-2-agonistas	9 (6,2)	9 (1,9)
23) anticoagulantes orales-sulfonilureas	1 (0,7)	1 (0,2)
24) sulfonilureas-insulina	1 (0,7)	1 (0,2)
25) sulfonilureas-betabloqueantes ⁹	3 (2,1)	5 (1,1)
26) sulfonilureas-beta-2-agonistas	7 (4,8)	7 (1,5)
27) tiazidas-metformina	7 (4,8)	7 (1,5)
28) tiazidas-insulina	4 (2,8)	4 (0,8)
29) hierro-IBP	10 (6,9)	10 (2,1)
30) insulina-glucocorticoides orales	1 (0,7)	1 (0,2)
31) carvedilol-metformina	2 (1,4)	2 (0,4)
32) clopidogrel-diuréticos de asa	2 (1,4)	2 (0,4)
33) metformina-betabloqueantes	3 (2,1)	3 (0,6)
34) nimodipino-valproico	1 (0,7)	1 (0,2)
35) fenobarbital-risperidona	1 (0,7)	1 (0,2)
Total	145	473

Pares no recogidos por DIF:

¹Pares de anticoagulantes-otros: acenocumarol-lactulosa, acenocumarol-fluoxetina, acenocumarol-sertralina.

²Pares de almagato-otros: almagato-digoxina.

³Pares de alopurinol-otros: alopurinol-carbamazepina.

⁴Pares de benzodiacepinas-otros: diazepam-primidona.

⁵Pares de tiazidas-antidiabéticos orales: hidroclorotiazida-metformina.

⁶Pares de AINE-diuréticos: ibuprofeno-espironolactona.

⁷Pares de betabloqueantes-dihidropiridinas: atenolol-amlodipino, bisoprolol-amlodipino, carvedilol-amlodipino, nebivolol-amlodipino

⁸Pares de betabloqueantes-insulina: carvedilol-insulina.

⁹Pares de sulfonilureas-betabloqueantes: glibenclamida-carvedilol, gliclazida-carvedilol.

En primer lugar múltiples pares de fármacos que en el sistema SFDR fueron relevantes no fueron recogidos en la referencia DIF (tabla 4.c.1). De 107 pares de fármacos totales, 35 no fueron recogidos por DIF, un 32,7%. Considerando las combinaciones individuales, de 473 combinaciones seleccionadas por Farmacia como suficientemente relevantes para ser informadas, 145 no fueron recogidas en DIF, el 30,7%.

Además, los grados de gravedad establecidos en ambos sistemas no presentaron relación entre sí (tabla 4.c.2). Para un 66,3% de los casos el sistema SFDR, tal como hace Drug-Reax®, estratificó las IM como grado de relevancia “mayor”, mientras que DIF preferentemente las estratificó como de grado “moderado”, un 48,4%. De este modo, la mayor parte, un 65,4%, de las interacciones clasificadas como “mayores” por SFDR fueron “moderadas” para DIF. Las interacciones consideradas en SFDR como “menores” podían ser estratificadas por DIF como “mayores”, “moderadas” o “menores”.

Tabla 4.c.2: Gravedad de las interacciones medicamentosas según ambos sistemas para las interacciones consideradas relevantes por el Servicio de Farmacia.

Grado relevancia SFDR	Grado de relevancia DIF			Total N (%)
	Mayor N (%)	Moderada N (%)	Menor N (%)	
Mayor	38 (56,7)	106 (65,4)	78 (73,6)	222 (66,3)
Moderada	18 (26,9)	21 (13,0)	0 (0,0)	39 (11,6)
Menor	11 (16,4)	35 (21,6)	28 (26,4)	74 (22,1)
Total	67 (20,0)	162 (48,4)	106 (31,6)	335

Razón de verosimilitudes: valor χ^2 38,37, valor de $p=0,00$. 23 pares de interacciones no fueron detectados por DIF.

Gráficamente podemos apreciar esta relación en la figura 4.c.1.

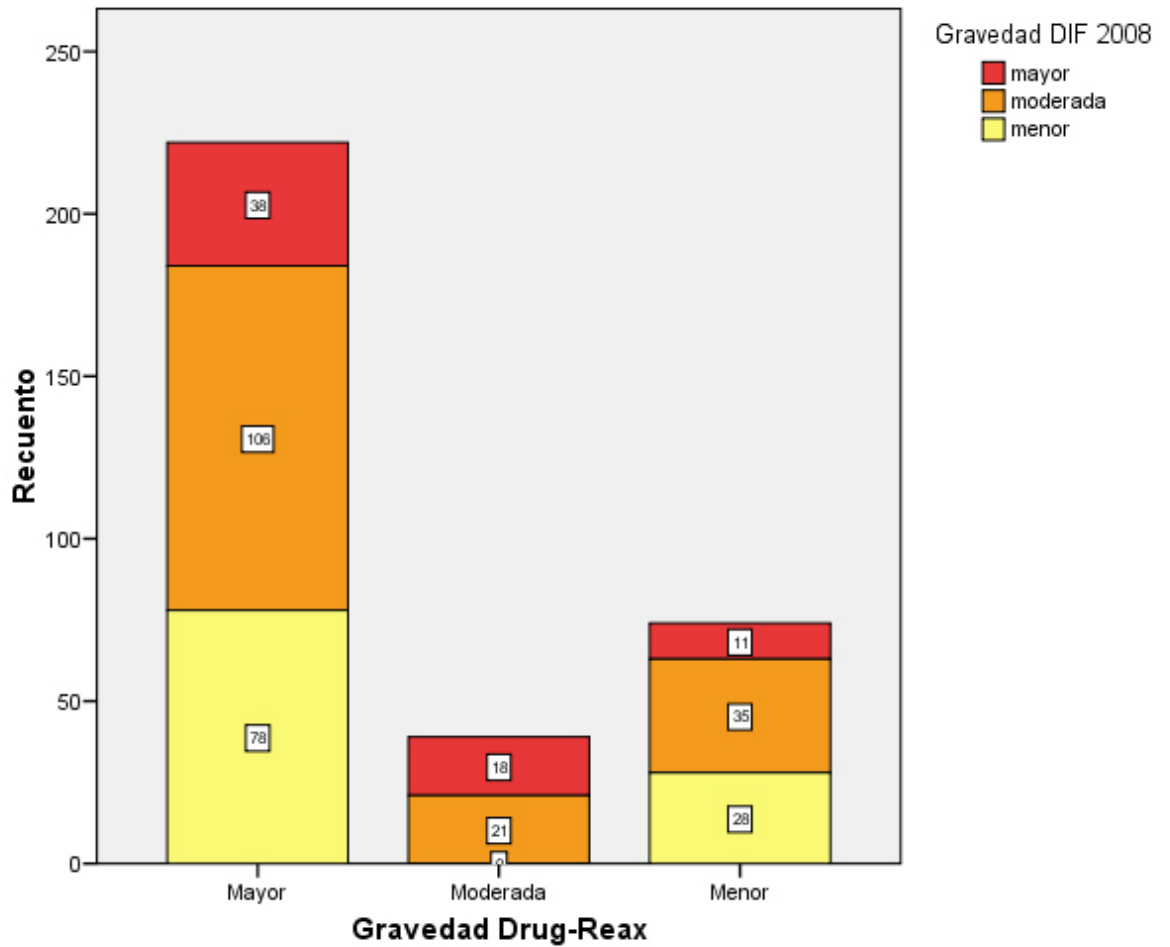


Figura 4.c.1: Comparación de gravedad entre ambos sistemas de detección.

El análisis de fiabilidad entre grados de gravedad “mayor” y “moderado” frente a “menor” entre SFDR y DIF mostró una concordancia nula, con un valor de kappa igual a 0,02 (p= 0,71).

Tabla 4.c.3: Distribución de los pares de fármacos con interacción clínicamente relevante tras selección por Farmacia según gravedad estimada por Drug-Reax®.

Grado de relevancia según Drug-Reax®	Pares de fármacos no recogidos en DIF	
	N no recogidos (%)	N total (%)
Mayor	98 (67,6)	324 (68,5)
Moderada	2 (1,4)	42 (8,9)
Leve	45 (31,0)	107 (22,6)
Total	145	473

Los pares de fármacos mencionados con anterioridad como no recogidos en la referencia DIF presentaron grados de gravedad fundamentalmente “mayor” y “menor” en la referencia Drug-Reax® (tabla 4.c.3).

Tampoco la comparación entre grados de gravedad según SFDR y los grados de significación de DIF presentaron una asociación evidente (tabla 4.c.4). Los grados de significación de DIF se distribuyeron de forma equitativa entre los grados de gravedad de SFDR.

Tabla 4.c.4: Comparación de gravedad estimada por Drug-Reax® con el grado de significación por DIF para las interacciones consideradas relevantes por el Servicio de Farmacia.

Grados de significación DIF	Grados de relevancia SFDR			Total
	Mayor N (%)	Moderada N (%)	Menor N (%)	
1 (mayor, bien documentada)	36 (62,1)	14 (24,1)	8 (13,8)	58 (12,3)
2 (moderada, bien documentada)	64 (66,7)	16 (16,7)	16 (16,7)	96 (20,3)
3 (menor, bien documentada)	34 (87,2)	0 (0,0)	5 (12,8)	39 (8,2)
4 (documentación posible)	75 (67,0)	10 (8,9)	27 (24,1)	112 (23,7)
5 (menor y posible o improbable)	14 (70,0)	0 (0,0)	6 (30,0)	20 (4,2)
No recogida por DIF	101 (68,2)	2 (1,4)	45 (30,4)	148 (31,3)
Total	324 (68,5)	42 (8,9)	107 (22,6)	473

La concordancia en la prevalencia de interacciones medicamentosas con relevancia clínica considerando las de grado “mayor” o “moderado” de SFDR y las de grado de significación 1 a 3 de DIF mostró ser débil, aunque mejor que con el grado de gravedad de DIF. A continuación se muestran las tablas comparativas de frecuencias y porcentajes de coincidencias, así como los coeficientes kappa (variable dependiente dicotómica) (tablas 4.c.5 y 4.c.6).

Tabla 4.c.5: Tabla de contingencia n° de pacientes con 1 ó más interacciones farmacológicas potencialmente relevantes detectadas por Drug-Reax© por n° de pacientes con 1 ó más interacciones potencialmente relevantes detectadas por DIF.

		≥ 1 interacciones DIF		
		No	Sí	Total
≥ 1 interacciones SFDR	No	27 (9,5)	54 (19,1)	81 (28,6)
	Sí	18 (6,4)	184 (65,0)	202 (71,4)
Total		45 (15,9)	238 (84,1)	283 (100)

Coefficiente kappa = 0,28±0,06 (p=0,00).

Tabla 4.c.6: Tabla de contingencia n° de pacientes con 2 ó más interacciones farmacológicas potencialmente relevantes detectadas por Drug-Reax© por n° de pacientes con 2 ó más interacciones potencialmente relevantes detectadas por DIF.

		≥ 2 interacciones DIF		
		No	Sí	Total
≥ 2 interacciones SFDR	No	111 (39,2)	64 (22,6)	175 (61,8)
	Sí	18 (6,4)	90 (31,8)	108 (38,2)
Total		129 (45,6)	154 (54,4)	283 (100)

Coefficiente kappa = 0,43±0,05 (p=0,00).

La concordancia fue mayor en los centros de salud n° 1 y 4 que en el n° 3, aunque en éste último el tamaño de la muestra fue probablemente excesivamente pequeño.

Tabla 4.c.7: Medidas de acuerdo para 2 ó más interacciones potencialmente relevantes comparando ambos sistemas, según centros de salud.

Centro de salud	N	Kappa (E.T.)
1	70	0,46 (0,10), p=0,00
3	30	0,27 (0,15), p=0,07
4	183	0,42 (0,06), p=0,00
Total	283	

El recuento de IMR presentó en cambio una relación lineal significativa (beta= 0,59, t= 12,15, p= 0,00) entre ambos sistemas de detección. Es decir, a mayor número de interacciones consideradas relevantes por Farmacia, el número de interacciones grados de significación 1 a 3 del sistema DIF tendía a ser mayor.

4.d Intervención en interacciones

Se realizaron 473 recomendaciones sobre interacciones farmacológicas a 177 pacientes, que se distribuyeron según se detalla en las tablas 4.d.1 y 4.d.2.

Tabla 4.d.1: Distribución de recomendaciones sobre interacciones farmacológicas emitidas por el Servicio de Farmacia.

Recomendación	Frecuencia	Porcentaje
	Monitorizar analítica	109
Suspensión del fármaco causal	54	11,6
Modificar el tratamiento o monitorizar analítica	7	1,5
Monitorizar clínica y analítica	63	13,3
Modificar o monitorizar clínica	2	0,4
Monitorizar fármaco	2	0,4
Monitorizar clínica y analítica	63	13,3
Monitorizar clínica y fármaco	62	13,1
Monitorizar clínica, analítica y fármaco	23	4,9
Suspender o monitorizar clínica	22	4,7
Modificar el tratamiento	21	4,4
Suspender o modificar el tratamiento	27	5,7

Tabla 4.d.2: Distribución de recomendaciones sobre interacciones farmacológicas emitidas por el Servicio de Farmacia por grado de relevancia según define Drug-Reax®.

	Menor	Mayor	Moderada	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Modificar el tratamiento	8 (7,4)	13 (4,0)	0 (0,0)	21 (4,4)
Modificar o monitorizar la analítica	7 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,5)
Modificar o monitorizar clínica	1 (0,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,4)
Monitorizar analítica	28 (25,9)	75 (23,2)	6 (14,3)	109 (23,0)
Monitorizar clínica y analítica	13 (12,0)	45 (13,9)	5 (11,9)	63 (13,3)
Monitorizar clínica, analítica y fármaco	3 (2,8)	16 (5,0)	4 (9,5)	23 (4,9)
Monitorizar fármaco	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Monitorizar clínica	14 (13,0)	62 (19,2)	4 (9,5)	80 (16,9)
Monitorizar clínica y fármaco	4 (3,7)	35 (10,8)	23 (54,8)	62 (13,1)
Suspender o modificar el tratamiento	7 (6,5)	20 (6,2)	0 (0,0)	27 (5,7)
Suspender o monitorizar clínica	11 (10,2)	11 (3,4)	0 (0,0)	22 (4,7)
Suspender el fármaco causal	12 (11,1)	43 (13,3)	0 (0,0)	55 (11,6)
Total	108	323	42	473

Tabla 4.d.4: Recomendaciones formuladas según pares de fármacos. Se indican las más frecuentes.

	Nº interacciones	Recomendación
Anticoagulantes-IBP	26	Suspender o monitorizar analítica
Benzodiacepinas-IBP	22	Suspensión fármaco
Anticoagulantes-otros*	21	NA
IECA-insulina	21	Monitorizar analítica
IECA-sulfonilureas	20	Monitorizar analítica
Digoxina-diuréticos de asa	19	Monitorizar clínica, analítica y fármaco
Digoxina-IBP	19	Monitorizar clínica y fármaco
Digoxina-espironolactona	14	Monitorizar clínica y fármaco
AAS-sulfonilureas	14	Monitorizar analítica
AINE-diuréticos	12	Suspender fármaco
AAS-AINE	12	Suspender fármaco
Hierro-IBP	10	Modificar tratamiento
Anticoagulantes-paracetamol	10	Modificar o monitorizar analítica
IECA-metformina	10	Suspender fármaco
Betabloqueantes-dihidropiridinas	10	Monitorizar clínica
Furosemida-beta-2-agonistas	9	Monitorizar clínica y analítica
IECA-digoxina	8	Monitorizar clínica y fármaco
AAS-ISRS	8	Monitorizar clínica
AAS-verapamil/diltiazem	8	Monitorizar clínica
Tiazidas-metformina	7	Monitorizar analítica
Tiazidas-beta-2-agonistas	7	Monitorizar analítica
Betabloqueantes-insulina	7	Monitorizar analítica
Digoxina-atorvastatina	7	Monitorizar clínica y fármaco
IECA-espironolactona	7	Monitorizar analítica
Tiazidas-antidiabéticos orales	6	Monitorizar clínica y analítica
AINE-ISRS	6	Monitorizar clínica
Alopurinol-IECA	6	Monitorizar clínica y analítica

*Anticoagulantes-otros: acenocumarol-alopurinol, acenocumarol-amiodarona, acenocumarol-gemfibrozilo, acenocumarol-lactulosa, acenocumarol-norfloxacino, warfarina-amiodarona, warfarina-clopidogrel, warfarina-lactulosa.

Los porcentajes y grados de gravedad según SFDR se especifican en la tabla 4.a.6.

Las recomendaciones fueron mayoritariamente la monitorización analítica, clínica o ambas y con menor frecuencia del fármaco. Las recomendaciones restrictivas, es decir de retirada del fármaco causal se realizaron en un porcentaje aproximado del 25%, si bien en más de la mitad de las recomendaciones de suspensión del fármaco se ofrecía otra alternativa.

Según gravedad estimada por SFDR, las recomendaciones se distribuyeron como aparece en la figura (4.d.1).

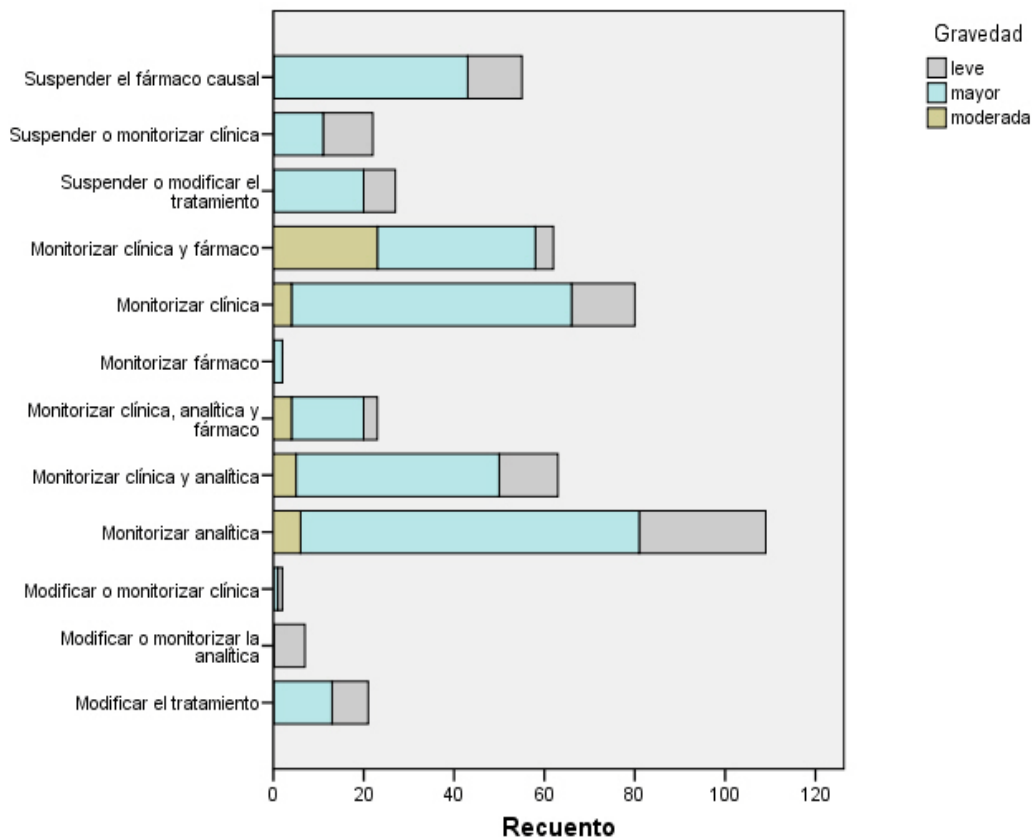


Figura 4.d.1: Recomendaciones emitidas en los informes del Servicio de Farmacia según gravedad estimada por SFDR.

En 339 casos fueron contestadas por los facultativos de atención primaria dichas recomendaciones, siendo en su mayoría aceptadas, en 287 casos (83,8%).

En 52 casos las recomendaciones emitidas no fueron aceptadas (16,2%), por motivos diversos (figura 4.d.2):

- exitus del paciente: 6 (1,8%)
- el fármaco ya había sido suspendido previamente: 20 (5,9%)
- el facultativo no considera que la interacción sea clínicamente relevante en el paciente individual: 5 (1,5%)
- otros motivos: 25 (7,4%).

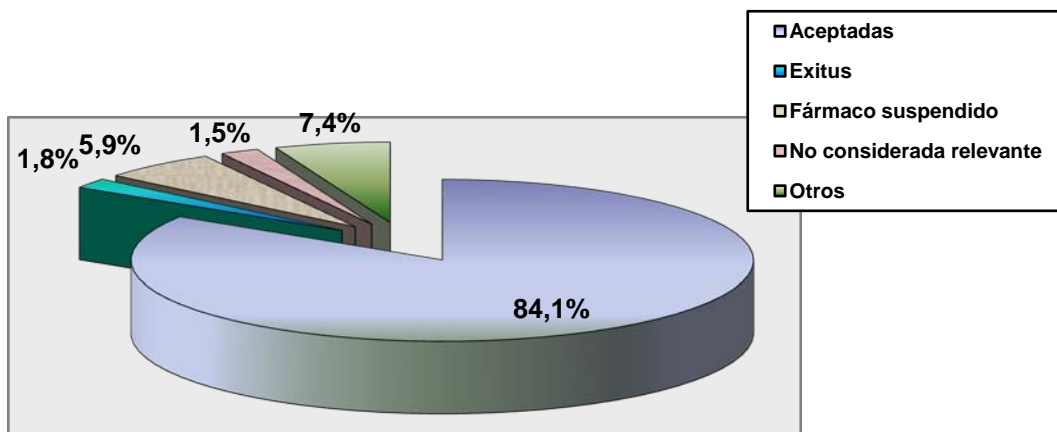


Figura 4.d.2: Aceptación de las recomendaciones emitidas en los informes del Servicio de Farmacia y motivos de no aceptación por parte de los clínicos responsables.

Por tanto, de las recomendaciones no aceptadas por los clínicos de atención primaria, al menos la mitad fueron motivadas por causas justificadas ampliamente, por haber perdido sentido la recomendación, en el 7,7% de los casos, aunque en otro 8,9% o bien no se consideró como relevante la recomendación por el clínico, o se adujeron otras razones. Estas razones no fueron especificadas, por tanto no puede conocerse su significado exacto.

El recuento detallado de la respuesta que recibieron las recomendaciones para los 41 pares de fármacos más frecuentemente implicados en IMR se muestra en la figura 4.d.3. Debe destacarse la distribución de las recomendaciones no contestadas por los facultativos de atención primaria, de forma casi equitativa para cada par de fármacos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta y la gravedad de la interacción o el grupo de interacciones, que sugiere un patrón aleatorio y salvo para el par sales de hierro-inhibidores de la bomba de protones, con un 100% de aceptación de recomendaciones, en el resto oscila entre un 5 y un 40% de no contestadas y 2-15% de no aceptadas.

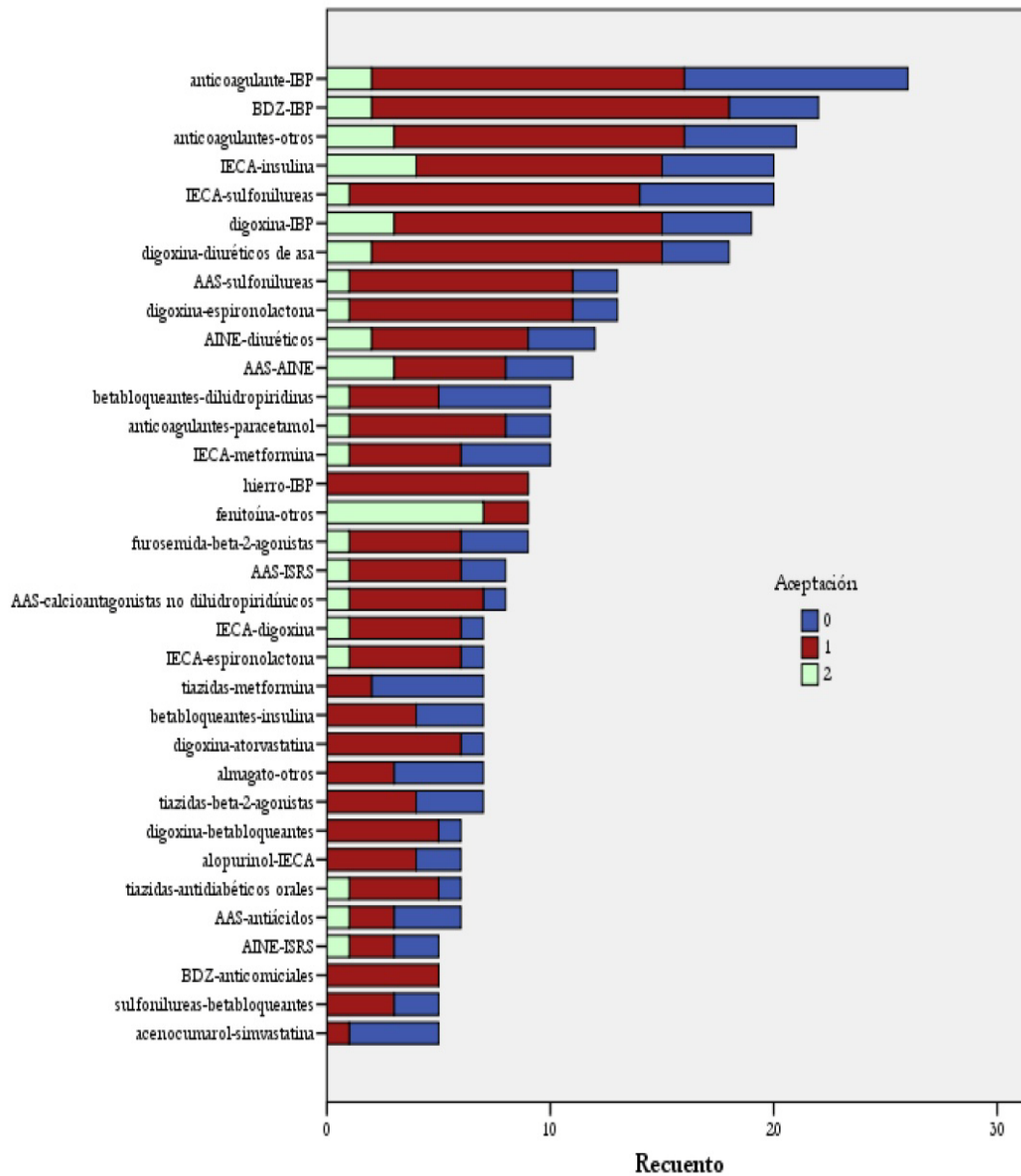


Figura 4.d.3: Aceptación de las recomendaciones emitidas por pares de fármacos.

Se exponen los pares de fármacos más frecuentes.

0=no contestada, 1=aceptada, 2=no aceptada.

4.e Patrones diferenciales de prescripción

El análisis de patrones de prescripción por categorías clínicas se muestra en las siguientes tablas (tablas 4.e.1 a 4.e.7).

Tabla 4.e.1: Cardiopatía isquémica y exposición a distintos fármacos.

Prescripción de fármacos	Cardiopatía isquémica		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
IHMGC_oAR	81 (28,2)	111 (51,6)	28,51 (0,00)
Insulina	50 (17,6)	48 (22,3)	1,73 (0,19)
Sulfonilureas	62 (21,8)	47 (21,9)	0,00 (0,99)
Betabloqueantes	23 (8,1)	48 (22,3)	20,44 (0,00)
Digoxina	44 (15,4)	30 (14,0)	0,21 (0,64)
AINE	50 (17,5)	41 (19,1)	0,21 (0,65)
IECA	126 (44,2)	80 (37,2)	2,48 (0,12)
Benzodiacepinas	75 (26,3)	76 (35,3)	4,74 (0,03)
Tiazidas	65 (22,7)	32 (14,9)	4,84 (0,03)
IBP	159 (55,6)	154 (71,6)	13,89 (0,00)
Anticoagulantes orales	58 (20,4)	29 (13,5)	4,09 (0,04)
AAS	93 (32,4)	119 (55,3)	26,53 (0,00)
Otros antiagregantes	31 (10,9)	39 (18,1)	6,65 (0,04)
Nitratos	49 (17,2)	110 (51,2)	65,38 (0,00)
Espironolactona	44 (15,4)	20 (9,3)	4,13 (0,04)
Recuento total (%)	285	215	

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

La categoría A2, cardiopatía isquémica, presentó diferencias estadísticamente significativas para la prescripción de fármacos asociados a su tratamiento, ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes, betabloqueantes, nitratos e inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa, con mayor porcentaje de pacientes con dichos fármacos (tabla 4.e.1). Para otros grupos de fármacos, los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron mayor prescripción de inhibidores de la bomba de protones y benzodiacepinas y menor para tiazidas, anticoagulantes orales y espironolactona, y globalmente un mayor número de fármacos por paciente (tabla 4.e.2). Otros grupos farmacológicos presentaron diferencias pequeñas y no estadísticamente significativas, como la menor prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Para el resto de grupos de medicamentos no existieron diferencias en la cuantía de prescripción.

Tabla 4.e.2: Cardiopatía isquémica y número de fármacos por paciente.

	Cardiopatía isquémica		OR (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
< 7 fármacos	78 (32,8)	45 (17,4)	
≥ 7 fármacos	160 (67,2)	214 (82,6)*	2,32 (0,00)
Recuento total (%)	238	259	497

* $\chi^2= 15,79$, $p= 0,00$. Test exacto de Fisher. OR= odds ratio.

Tabla 4.e.3: Insuficiencia renal crónica y exposición a distintos fármacos.

Prescripción de fármacos	Insuficiencia renal crónica		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
Metformina	126 (29,7)	13 (17,3)	4,86 (0,02)
Sulfonilureas	99 (23,3)	10 (13,3)	3,75 (0,03)
IHMGC _o AR	161 (37,9)	28 (37,3)	0,19 (0,85)
AINE	82 (19,2)	9 (12,0)	2,26 (0,29)
IECA	183 (43,1)	23 (30,7)	4,04 (0,03)
ARAI	81 (19,0)	23 (32,0)	6,49 (0,01)
Diuréticos de asa	142 (33,3)	41 (54,7)	12,52 (0,00)
ISRS	40 (9,4)	2 (2,7)	3,77 (0,03)
Inh. bomba protones	266 (62,4)	47 (62,7)	0,18 (0,85)
Anticoagulantes orales	78 (18,4)	9 (12,0)	1,81 (0,12)
AAS	180 (42,2)	32 (42,7)	0,01 (0,52)
Total	311	189	

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

La categoría B3, insuficiencia renal crónica, mostró diferencias significativas para varios grupos farmacológicos, con mayor prescripción estadísticamente significativa de diuréticos de asa y antagonistas del receptor de angiotensina II, y menor para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, metformina, sulfonilureas e inhibidores selectivos del receptor de serotonina (tabla 4.e.3).

La categoría D2, hepatopatía crónica sintomática o con datos de insuficiencia hepática, presentó diferencias estadísticamente significativas para la prescripción de inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa y ácido acetilsalicílico, con menor porcentaje de pacientes con dichos fármacos, y espironolactona, siendo para éste la prescripción casi tres veces más frecuente (tabla 4.e.4).

Tabla 4.e.4: Hepatopatía crónica sintomática (D2) y exposición a distintos fármacos.

Hepatopatía crónica sintomática Prescripción de fármacos	Hepatopatía crónica sintomática		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
IHMGCoAR	191 (39,5)	1 (8,3)	4,66 (0,03)
Sulfonilureas	107 (22,0)	2 (16,7)	0,19 (0,66)
Betabloqueantes	71 (14,5)	0 (0,0)	2,04 (0,36)
Digoxina	72 (14,8)	2 (16,7)	0,03 (0,85)
AINES	89 (18,2)	2 (16,7)	0,02 (0,89)
IECA	201 (41,2)	5 (41,7)	0,00 (0,97)
Benzodiacepinas	147 (30,1)	4 (33,3)	0,48 (0,92)
AAS	211 (43,1)	1 (8,3)	5,79 (0,02)
Espironolactona	60 (12,3)	4 (33,3)	4,64 (0,03)
Recuento total (%)	490	12	

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

Los pacientes con categoría E, enfermedad neurológica discapacitante, mostraron una menor prescripción, estadísticamente significativa, de inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-Co A reductasa y de nitratos, y más frecuente de antiagregantes diferentes al ácido acetilsalicílico (tabla 4.e.5).

Tabla 4.e.5: Enfermedad neurológica con discapacidad (índice de Barthel < 60) y exposición a distintos fármacos.

Prescripción de fármacos	Enfermedad neurológica discapacitante		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
IHMGCoAR	164 (41,6)	28 (26,2)	8,50 (0,00)
Betabloqueantes	55 (14,0)	19 (17,8)	0,92 (0,34)
AINES	76 (19,3)	15 (14,0)	1,60 (0,21)
IECA	166 (42,3)	40 (37,4)	0,85 (0,36)
Benzodiacepinas	113 (28,8)	37 (34,6)	1,32 (0,25)
Anticoagulantes orales	65 (16,6)	22 (20,6)	0,90 (0,34)
AAS	169 (42,9)	43 (40,2)	0,25 (0,62)
Otros antiagregantes	49 (12,5)	21 (19,6)	6,49 (0,04)
Nitratos	134 (34,2)	24 (22,4)	6,63 (0,04)
Anticomiciales	16 (4,1)	13 (12,1)	10,00 (0,00)
Neurolépticos	13 (3,3)	12 (11,2)	11,02 (0,00)
Anticolinesterásicos	1 (0,3)	7 (6,5)	21,06 (0,00)
Recuento total (%)	392	107	

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

Respecto a la medicación de acción en el sistema nervioso central, los pacientes con demencia presentaron mayor prescripción de antiepilépticos, neurolépticos y anticolinesterásicos con indicación en enfermedad de Alzheimer, si bien con porcentajes inferiores al 20% para cada uno. La prescripción de benzodiacepinas no mostró diferencias

estadísticamente significativas respecto a los pacientes no clasificados como categoría E.

La categoría clínica C, enfermedad respiratoria crónica sintomática, mostró diferencias estadísticamente significativas con mayor frecuencia de prescripción para fármacos asociados al tratamiento de estas enfermedades, broncodilatadores inhalados, de tiazidas y menor frecuencia de prescripción de insulina, betabloqueantes, benzodiazepinas y ácido acetilsalicílico (tabla 4.e.6).

Tabla 4.e.6: Enfermedad respiratoria crónica sintomática y exposición a distintos fármacos.

Prescripción de fármacos	Enfermedad respiratoria		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
IHMGC _o AR	127 (40,7)	65 (34,2)	2,11 (0,15)
Insulina	78 (25,2)	20 (10,6)	15,81 (0,00)
Sulfonilureas	74 (23,9)	35 (18,5)	1,97 (0,16)
Betabloqueantes	53 (17,0)	18 (9,5)	5,45 (0,02)
AINE	61 (19,6)	30 (15,9)	1,07 (0,30)
IECA	122 (39,2)	84 (44,4)	1,32 (0,25)
Benzodiazepinas	107 (34,4)	44 (23,3)	6,90 (0,01)
Tiazidas	47 (15,1)	50 (26,5)	9,78 (0,00)
Diuréticos de asa	118 (37,9)	65 (34,2)	0,71 (0,40)
β-2-agonistas cortos	9 (2,9)	52 (27,5)	66,52 (0,00)
β-2-agonistas largos	5 (1,6)	65 (34,4)	104,94 (0,00)
Inh. bomba protones	204 (65,6)	109 (57,4)	4,79 (0,09)
Anticoagulantes orales	52 (16,8)	35 (18,5)	0,25 (0,62)
AAS	145 (46,5)	67 (35,3)	6,08 (0,01)
Total	311	189	

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

De modo análogo, los individuos con presencia de categoría F1, enfermedad arterial periférica crónica sintomática, mostraron mayor prescripción de fármacos asociados a su tratamiento, ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes, e inhibidores de la hidroximetilglutaril-Co A reductasa (tabla 4.e.7).

El resto de categorías, al ser menos frecuentes, mostraban escaso número de individuos por subgrupo y no fueron consideradas para comparación.

Para el ejemplo concreto de los inhibidores de la hidroximetilglutaril-Co A reductasa, presentar una categoría clínica A o F se asociaba con una mayor prescripción de estos fármacos que para otras categorías (tabla 4.e.8).

Tabla 4.e.7: Enfermedad arterial periférica crónica y exposición a distintos fármacos.

Prescripción de fármacos	Enfermedad arterial periférica crónica		χ^2 (p)*
	No	Sí	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
IHMGCóAR	142 (34,8)	48 (51,6)	9,41 (0,01)
Insulina	72 (17,7)	26 (28,0)	5,86 (0,12)
Sulfonilureas	86 (21,2)	23 (24,7)	0,56 (0,46)
Betabloqueantes	60 (14,7)	11 (11,8)	0,85 (0,65)
AAS	159 (38,9)	53 (57,0)	10,19 (0,00)
AINE	80 (19,6)	11 (11,9)	3,39 (0,18)
IECA	164 (40,3)	42 (45,2)	0,74 (0,39)
ARAI	88 (21,6)	17 (18,3)	0,41 (0,48)
Inh. bomba protones	252 (61,7)	62 (66,7)	1,04 (0,60)
Anticoagulantes orales	75 (18,5)	12 (12,9)	1,63 (0,20)
Otros antiagregantes	47 (11,5)	23 (24,7)	11,65 (0,00)
Recuento total (%)	407	93	500 (100)

Pruebas de χ^2 . *Test exacto de Fisher.

Tabla 4.e.8: Uso de IHMGCóAR según categorías definitorias de PPP.

Categorías diagnósticas	pacientes con IHMGCóAR			OR (I.C. 95%)
	N (%)	χ^2	p	
Categoría A	132 (51,0)	39,58	0,00	2,36 (1,54-3,61), p=0,00
Categoría B	50 (25,6)	22,38	0,00	0,41 (0,28-0,62), p=0,00
<i>Categoría C</i>	64 (33,9)	2,69	0,22	0,75 (0,52-1,10), p=0,14
Categoría D	2 (11,8)	5,14	0,02	0,21 (0,05-0,93), p=0,04
Categoría E	28 (26,1)	12,53	0,00	0,50 (0,31-0,80), p=0,00
Categoría F	143 (45,3)	21,62	0,00	2,41 (1,62-3,59), p=0,00

Pruebas de χ^2 . Regresión logística binaria, odds ratio crudas.

El uso de estos fármacos fue significativamente menor en los individuos con categorías B, D o E, y no presentó diferencias para la categoría C.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de fármacos en función de la edad (tabla 4.e.9).

Tabla 4.e.9: Diferencias significativas en prescripciones de fármacos y edad (≤ 75 años ó >75 años).

Prescripción de fármacos	Edad del paciente		χ^2 (p)*
	≤ 75	>75	
	Recuento (%)	Recuento (%)	
Metformina	81 (32,8)	58 (23,0)	5,93 (0,02)
Hierro oral	15 (6,1)	30 (11,8)	6,86 (0,03)
IHMGCóAR	109 (44,1)	81 (32,0)	8,52 (0,01)
Otros hipolipemiantes	10 (4,0)	3 (1,2)	4,05 (0,04)
Betabloqueantes	45 (18,2)	26 (10,3)	7,57 (0,02)
Amiodarona	10 (4,0)	3 (1,2)	4,05 (0,04)
ARAI	61 (24,7)	44 (17,3)	4,11 (0,04)
Diuréticos de asa	74 (30,0)	109 (42,9)	9,06 (0,00)
Finasteride	3 (1,2)	15 (5,9)	8,00 (0,01)
Alopurinol	23 (9,3)	9 (3,5)	7,00 (0,01)
Total	247	253	500

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

La utilización de metformina, inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-Co A reductasa, otros hipolipemiantes como los fibratos, betabloqueantes, amiodarona, antagonistas del receptor de angiotensina II y alopurinol fue significativamente menor en los mayores de 76 años. En cambio el uso de hierro oral, diuréticos de asa y finasteride fue menor de forma significativa en los sujetos mayores de 75 años.

La dependencia funcional para las actividades básicas de la vida diaria evaluada mediante el índice de Barthel supuso diferencias estadísticamente significativas para la prescripción de varios grupos farmacológicos (tabla 4.e.10).

Tabla 4.e.10: Diferencias significativas en prescripciones de fármacos y dependencia funcional (índice de Barthel ≤ 60 ó >60).

	Índice de Barthel		χ^2 (p)*
	≤ 60	>60	
Uso de glucocorticoides	11 (8,1)	9 (2,5)	8,13 (0,01)
Uso de opiáceos	21 (15,4)	15 (4,1)	20,02 (0,00)
Uso de neurolépticos	13 (9,6)	12 (3,3)	9,60 (0,01)
Uso de ISRS	18 (13,2)	24 (6,6)	5,68 (0,03)
Uso de betabloqueantes	13 (9,6)	62 (17,3)	4,34 (0,04)
Anticolinesterásicos	6 (4,4)	2 (0,5)	9,38 (0,01)
Total recuento	136	364	500

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher. No se muestran las variables sin diferencias significativas.

Los pacientes dependientes presentaban mayor prescripción de anticolinesterásicos como tratamiento de demencia, betabloqueantes, glucocorticoides orales, y terapias para el tratamiento sintomático como los opiáceos, neurolépticos e inhibidores de la recaptación de serotonina.

Tabla 4.e.11: Uso de fármacos en función del grado de dependencia funcional estimado por el índice de Barthel (12).

Fármacos	Dependencia funcional para ABVD (IB)				Total N (%)	p
	Independiente N (%)	Leve N (%)	Moderado N (%)	Grave N (%)		
Betabloqueantes	38 (23,5)	4 (11,8)	13 (8,8)	4 (8,0)	3 (6,4)	0,00
IHMGC α R	78 (48,1)	13 (38,2)	50 (34,0)	23 (46,0)	8 (17,0)	0,00
Furosemida	41 (25,3)	11 (32,4)	73 (49,7)	26 (51,0)	14 (29,8)	0,00
Neurolépticos	4 (2,5)	1 (2,9)	8 (5,4)	5 (9,8)	7 (14,9)	0,01
Benzodiacepinas	43 (26,4)	18 (52,9)	36 (24,5)	18 (35,3)	19 (40,4)	0,01

Independiente: puntuación 100; leve: puntuación 95; moderada: puntuación 65-90; grave: puntuación 25-60; total: puntuación 0-20.

De modo análogo, los sujetos con deterioro cognitivo evaluado mediante el cuestionario de Pfeiffer presentaban mayor prescripción de anticolinesterásicos y tratamiento sintomático con neurolépticos e inhibidores de la recaptación de serotonina. Además estos pacientes presentaban un nivel de prescripción de inhibidores de hidroximetilglutaril-Co A reductasa apreciablemente menor. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas (tabla 4.e.12).

Tabla 4.e.12: Uso de fármacos en función del grado de deterioro cognitivo estimado por puntuación en el cuestionario de Pfeiffer (12).

Fármacos	Deterioro cognitivo (Pfeiffer)				p
	Ninguno Recuento (%)	Leve Recuento (%)	Moderado Recuento (%)	Grave Recuento (%)	
Neurolépticos	10 (3,5)	3 (4,6)	2 (9,6)	7 (14,3)	0,00
IHMGC_oAR	124 (44)	16 (32)	8 (26,7)	14 (25,5)	0,02
IECA	115 (40,8)	20 (40,0)	15 (50,0)	20 (36,4)	0,68
AAS	125 (44,0)	21 (42,0)	14 (46,7)	22 (40,0)	0,93
Antiepilépticos	11 (3,9)	6 (9,3)	3 (14,3)	4 (8,2)	0,08
ADT	5 (1,8)	0 (0)	1 (4,8)	3 (6,1)	0,11
ISRS	19 (6,7)	9 (13,8)	4 (19,0)	2 (4,1)	0,04
Otros antidepresivos	1 (0,4)	1 (1,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	0,10
Anticolinesterásicos	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	6 (12,2)	0,00
Benzodiazepinas	86 (30,5)	17 (26,2)	7 (33,3)	16 (32,7)	0,86

Por centros de salud la prescripción mostró diferencias estadísticamente significativas para algunos fármacos: insulina, antidiabéticos orales diferentes de sulfonilureas y metformina, antiagregantes diferentes del ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos (tabla 4.e.13).

Tabla 4.e.13: Pruebas de χ^2 : Diferencias de prescripción de fármacos entre centros de salud (centro de salud nº 4 frente al resto).

Fármaco	χ^2	p*
Insulina	21,81	0,01
Otros antidiabéticos	9,86	0,02
Otros antiagregantes	13,46	0,04
Betabloqueantes	57,57	0,00
AINE	38,49	0,00
Benzodiazepinas	20,41	0,02
Antidepresivos tricíclicos	9,89	0,02

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.
No se muestran las variables sin diferencias significativas.

Para explicar estos hallazgos exploramos las diferencias de prevalencia para categorías clínicas entre centros de salud. Existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con categorías A, B y F (tabla 4.e.14).

Tabla 4.e.14: Categorías definitorias de PPP en función de centros de salud (centro de salud n° 4 frente al resto).

Categorías diagnósticas	χ^2	p
Categoría A	21,69	0,01
Categoría B	37,19	0,01
Categoría C	9,42	0,40
Categoría D	10,77	0,10
Categoría E	0,74	0,87
Categoría F	19,87	0,02

Pruebas de χ^2 . *Valor de p para el test exacto de Fisher.

La fuerza de la asociación del grado de discapacidad con el uso de los distintos fármacos por análisis de regresión logística univariable se muestran en la (tabla 4.e.15). Los pacientes menos discapacitados presentaron una prescripción asociada mayor de hipolipemiantes y betabloqueantes, y menor de furosemida. Un grado de discapacidad mayor se asoció al uso de neurolépticos de forma significativa.

Tabla 4.e.15: Uso de fármacos según grado de discapacidad nulo o escaso (IB 95-100) salvo*.
Regresión logística binaria univariable.

	OR (I.C. 95%)
IHMGCAR	1,80 (1,24-2,60), p=0,00
Furosemida	0,48 (0,33-0,71), p=0,00
Betabloqueantes	2,59 (1,55-4,32), p=0,00
Neurolépticos*	4,03 (1,60-10,12), p=0,00
Benzodiazepinas*	1,79 (0,96-3,34), p=0,07

*para IB 0-20. OR= odds ratio crudas.

5.DISCUSIÓN

5.a GÉNERO:

Múltiples estudios previos de interacciones farmacológicas no han mostrado diferencias de género en la presentación de interacciones farmacológicas potencialmente relevantes (419,420). En general en los estudios realizados entre los usuarios de los servicios de Medicina Interna predomina el género masculino con porcentajes en torno a 57-58% (419-421), mientras en los trabajos sobre interacciones medicamentosas realizados en atención primaria el porcentaje de mujeres puede ser tan elevado como un 79% (422). En nuestro estudio la proporción de mujeres más semejante a los estudios realizados en población hospitalaria, probablemente porque entre los pacientes pluripatológicos la proporción entre sexos se aproxima al 50%. Este porcentaje podría estar influenciado por la mayor expectativa de vida para las mujeres.

No hallamos diferencias significativas entre varones y mujeres para la prevalencia de IMR en la clínica, mostrando ambos grupos porcentajes de interacciones similares.

5.b EDAD:

Por edad, en la muestra en estudio las interacciones farmacológicas fueron más frecuentes en los grupos etarios intermedios e inferiores para los mayores de 84 años de edad. Para las interacciones medicamentosas detectadas por SFDR los individuos menores de 66 años presentaron también una proporción de pacientes con interacciones sensiblemente menor, aunque no para las interacciones obtenidas por la fuente DIF.

Los estudios que incluyen pacientes con un margen amplio de edad sí encuentran diferencias por edad, probablemente por el mayor consumo de fármacos que acompaña a la tercera edad (322, 423). De hecho algunos trabajos han demostrado la mayor presencia de interacciones farmacológicas asociada a mayor edad, con diferencias de prevalencia de menos del 25% en los pacientes de menos de 64 años y prevalencia cercana al 50% en los mayores de 75 años (420).

En nuestra cohorte de pacientes pluripatológicos el porcentaje de pacientes con alguna interacción fue de un 70% aproximadamente para los seis percentiles de edad, existiendo pequeñas variaciones probablemente más relacionadas con el tamaño de la muestra que con dicho factor. La edad no presentó asociación estadísticamente significativa con el número de interacciones por paciente ni con el porcentaje de pacientes con alguna interacción farmacológica. Al considerar una población de mayor edad media, $74,46 \pm 9,75$, y más homogénea las diferencias por edad se pierden. En la muestra de pacientes pluripatológicos estudiada, la prevalencia de interacciones descendía discretamente a partir de los 84 años de edad, aunque sin alcanzar significación estadística. Cabe por tanto deducir que, en los pacientes pluripatológicos, las diferencias se basan en las enfermedades que presentan y tratamientos recibidos y no en la edad como factor aislado. De modo análogo, estudios previos han mostrado que la presencia de enfermedades crónicas y no la edad en sí se asocian a la aparición de reacciones adversas medicamentosas (424).

5.c PRESENCIA DE CUIDADOR:

Los pacientes que requieren y disponen de un cuidador presentan mayor grado de dependencia funcional y mayor comorbilidad. Es posible que estos pacientes presentasen mayor número de interacciones a causa de una mayor polifarmacia, o en cambio, que a causa de una peor expectativa de vida recibiesen menos fármacos y por tanto estuviesen sometidos a una menor presencia de interacciones. También es probable que ambas situaciones se anulen entre sí, resultando en la no diferencia entre grupos. En este trabajo no se encontraron diferencias de número de fármacos ni de interacciones farmacológicas entre pacientes con o sin cuidador.

5.d ENFERMEDADES O CATEGORÍAS CLÍNICAS:

Si bien teóricamente un mayor número de enfermedades supondría un mayor riesgo de interacciones farmacológicas (422), en pacientes con más de dos enfermedades crónicas por definición ya no influye un número mayor de condiciones, sino el grupo de enfermedades o categorías. Probablemente este razonamiento explique la no relación entre número de enfermedades y mayor número de fármacos en otros estudios (191).

Los individuos del grupo comprendido en la categoría clínica A2, cardiopatía isquémica, presentaron una mayor prevalencia de interacciones medicamentosas estadísticamente significativa, para SFDR y DIF. Este hecho puede explicarse porque los pacientes con cardiopatía recibían 7 ó más fármacos en más del 80%, frente a un 67% para los pacientes sin cardiopatía isquémica ni insuficiencia cardiaca. Así, presentar cardiopatía isquémica suponía un riesgo asociado de aproximadamente el doble de presentar interacciones detectables por ambos sistemas de detección. Estos datos van en consonancia con estudios previos, que mostraron un riesgo elevado (OR ajustada de 7,26, IC 4,61-11,44) de presentar interacciones farmacológicas potenciales en pacientes valorados en atención primaria con más de 50 años de edad y que padecían enfermedades cardiovasculares frente a los que no (422); y en pacientes hospitalizados (421,423).

Pero estas diferencias no sólo consistían en la exposición a interacciones potencialmente relevantes, sino también en los fármacos responsables de dichas interacciones. Un 75% de las interacciones farmacológicas fue causada por antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos de techo alto y digoxina. También el 69% de pacientes con cardiopatía isquémica recibía un inhibidor de la bomba de protones, el quinto grupo de fármacos con mayor frecuencia asociados a interacciones, frente al 54% de los pacientes sin cardiopatía isquémica. Los fármacos utilizados en enfermedades cardiovasculares, incluyendo ácido acetilsalicílico y anticoagulantes orales se encuentran entre los grupos de fármacos que con mayor frecuencia originan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes (322,425).

La nefropatía diabética representa una especial vulnerabilidad a la presentación clínica de interacciones, tanto para los medicamentos cardiovasculares como para los antihiperglucemiantes orales. En pacientes de edad avanzada, las ecuaciones para determinar el filtrado glomerular presentan peor precisión y pueden sobreestimar la función renal, como ocurre con la fórmula MDRD (426-429), pudiendo ser causa de sobredosificación y toxicidad. Además la posibilidad de descompensación en pacientes pluripatológicos, con mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y mayor riesgo de deshidratación o nefrotoxicidad por fármacos, hace que los episodios de insuficiencia renal aguda expongan a su vez a mayor riesgo durante las exacerbaciones de sus enfermedades de base. En sujetos con múltiples procesos y polifarmacia son posibles diversas combinaciones de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad, la adición de descompensaciones que provoquen deterioro de la función renal y la aparición de toxicidad a veces catastrófica (430). Resulta llamativa la ausencia de asociación entre dicha categoría y la prescripción de fármacos potencialmente deletéreos en dicha población como los antiinflamatorios no esteroideos.

Tanto la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica, como la diabetes con repercusión visceral son factores predictores de reacciones adversas medicamentosas graves (424) y es probable que un porcentaje importante de estas reacciones adversas estén causadas por interacciones medicamentosas.

5.e NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS:

En un estudio de ingresos hospitalarios urgentes a causa de eventos adversos farmacológicos realizado en un hospital terciario, los pacientes ancianos con más de diez fármacos presentaban un riesgo 4 veces superior de ingresar por este motivo a los que tenían cuatro a diez fármacos y 10 veces superior a los que tenían uno a tres fármacos, incrementándose significativamente además el coste por hospitalización en los pacientes con mayor número de fármacos (378).

Un mayor número de fármacos se asocia de forma lineal con la exposición a interacciones medicamentosas (307-309,320,321). Tras un ingreso hospitalario o visitar a diversos especialistas el número de fármacos puede incrementarse de forma notable. Un trabajo (431) que empleaba Drug-Reax® como sistema de detección de interacciones en 400 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, de edad media 79 años y con una media de 7 diagnósticos concomitantes, mostró el incremento de fármacos que ocurre durante un ingreso hospitalario, y su relación con el incremento en interacciones medicamentosas. Para un aumento medio de dos fármacos el porcentaje de pacientes con IM aumentó del 68,0% al 88,8%, y el número de IM relevantes por paciente de 1,5 a 3. En otro trabajo realizado en atención primaria, la polifarmacia fue un factor predictor potente de presentar interacciones (OR ajustada 4,34; IC 2,76-6,83) (422).

5.f NÚMERO DE ESPECIALIDADES IMPLICADAS EN LA PRESCRIPCIÓN:

Un mayor número de especialistas prescriptores puede afectar negativamente en los resultados de salud, por un deterioro en la calidad de la prescripción (236), peor adherencia a la medicación (378) y peor comunicación con su médico de atención primaria con riesgo de duplicidad farmacológica.

En la muestra analizada, un mayor número de especialidades implicadas en la prescripción se tradujo en una mayor polifarmacia, asociándose de forma lineal, con tendencia para presentar un mayor número de interacciones, aunque el tamaño de los subgrupos con más de 4 especialistas prescriptores fue muy pequeño para hallar diferencias estadísticamente significativas.

En un estudio danés realizado en atención primaria, el número de fármacos y el número de prescriptores fueron los factores de riesgo más importantes para presentar interacciones farmacológicas (432).

5.g CENTRO DE SALUD:

Encontramos diferencias significativas por la prueba de χ^2 entre las medias del número de interacciones farmacológicas potencialmente relevantes por centro de salud para las extraídas de la referencia Drug Interaction Facts 2008 (21), pero no para las tomadas de Drug-Reax© de Micromedex (416). En cambio para la dicotómica exposición a alguna interacción relevante sí/no existieron diferencias estadísticamente significativas para ambos sistemas.

En otros trabajos, la prevalencia en población general de más de 50 años de edad atendida en atención primaria de cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica crónica es elevada, en torno a un 20% y 10% respectivamente (422). Se conoce además que pueden existir diferencias considerables de prevalencia de enfermedades cardiovasculares entre distintas áreas geográficas de un país (433,434). Entre centros de salud nº 4, encontramos una diferente prevalencia de cardiopatía isquémica, de un 60% en el centro 4 frente al 37,5% en el centro 3 y 46,6% en el centro 2. También existieron diferencias entre centros para la categoría F, con una prevalencia del 50% en el centro nº 4 frente a un 31,5% en el centro nº 1. Estas diferencias son importantes y podrían explicar el mayor número de interacciones detectadas en el centro nº 4 en relación al resto de centros de salud dada la asociación de ambas categorías a una mayor presencia de interacciones farmacológicas, no atribuible a diferencias en el número de fármacos por paciente entre centros. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas para el número de ingresos o de prescriptores entre el centro de salud nº 4 y el resto. En este centro también fue más frecuente la prescripción con insulina, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos, fármacos que presentan interacciones farmacológicas frecuentemente. En el centro 4 fue necesario desestimar el menor número de casos y se recogieron los datos exhaustivamente tanto de la medicación como de los parámetros clínicos considerados. Debemos considerar la posibilidad de pérdidas en los centros

mencionados, 1, 2 y 3, suficientes para artefactar los resultados. Sin embargo, en el centro 2 el número de observaciones perdidas fue escaso para las interacciones medicamentosas detectadas por el sistema DIF y podemos considerar que los datos obtenidos son fiables, obteniéndose cifras de interacciones muy diferentes a las del centro 4.

Se han demostrado diferencias de frecuencias de interacciones entre distintos países de Europa explicables por distintos patrones de prescripción, siendo más frecuentes en países con mayor prescripción conjunta de digoxina-diuréticos, IECA-antidiabéticos orales o IECA-antiinflamatorios no esteroideos (425). Este hecho podría explicar las diferencias encontradas entre centros de salud, con distintas prevalencias de enfermedades cardiovasculares y de prescripción de anticoagulantes orales, benzodiazepinas y AINE, aunque como se ha comentado anteriormente, con mayor probabilidad se trataría de un sesgo de información originado por mayor porcentaje de pérdida de casos en los centros números 1 y 3.

5.h DEPENDENCIA FUNCIONAL Y DETERIORO COGNITIVO:

Para la presencia de interacciones, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con diferente status de dependencia funcional o deterioro cognitivo. La distribución de interacciones fue similar.

Como puede apreciarse en la tabla 3.d.9, el uso de fármacos no se asoció con el índice de Barthel para la mayoría de los fármacos, con algunas excepciones: glucocorticoides, opiáceos, neurolépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, betabloqueantes, y anticolinesterásicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Todos estos grupos se utilizan con mayor frecuencia en las personas más dependientes. El índice de Barthel no se correlaciona con la edad, ya que la distribución de edades no varía significativamente entre pacientes con puntuaciones altas o bajas del índice de Barthel. Salvo para los individuos con índice de Barthel de 100, con edad media de 70 años, el resto de grupos de puntuación no difirieron sensiblemente en

edad. En resumen, el índice de Barthel y no la edad se asocia a la prescripción de fármacos con escaso margen terapéutico. Hallazgos similares ocurren con el uso de antiagregación.

5.i NÚMERO DE INTERACCIONES E INTERACCIONES MÁS PREVALENTES, FACTORES DE RIESGO:

Existe una tendencia en las últimas décadas al incremento en la prevalencia de la polifarmacia en pacientes ancianos de incluso tres veces, y por ende de las interacciones farmacológicas, que casi se ha duplicado (435). Esta tendencia viene produciéndose por la extensión del uso de antitrombóticos, IECA, betabloqueantes y otros grupos farmacológicos entre las personas de más edad. Un estudio sobre interacciones en ancianos realizado en atención primaria utilizando el sistema Drug-Reax de Micromedex encontró una elevada proporción de pacientes con interacciones, un 79% (422), similar a la encontrada en ancianos ingresados en unidades geriátricas (436).

Considerando ancianos bajo tratamiento con dos o más fármacos la proporción de pacientes con interacciones potenciales fue del 50%, y el número de interacciones 1,33 por paciente (437).

De forma similar a otros estudios, las interacciones más prevalentes fueron por grupos con AAS, IECA, diuréticos y digoxina (422). Los fármacos más implicados en la aparición de IM son comunes en los estudios realizados en pacientes ancianos y crónicos (322,418,429,424) y corresponden al patrón de prescripción habitual en las enfermedades crónicas más prevalentes. Omeprazol, acenocumarol, furosemida, digoxina, ácido acetilsalicílico, benzodiazepinas, betabloqueantes, amiodarona, AINE, espironolactona e IECA. Estos grupos farmacológicos se asocian a reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves, precipitadas por interacciones de mecanismo eminentemente farmacodinámico (419).

Las variables predictoras de presentar o no interacciones detectables con ambos sistemas fueron tener una prescripción con 7 ó más fármacos, el uso de digoxina y el centro

de salud número 4. Para el sistema DIF, el uso de aspirina, AINE, sulfonilureas, IECA, benzodiazepinas y padecer nefropatía diabética se asociaron de forma potente con la exposición a al menos una interacción. Para el sistema SFDR, el uso de anticoagulación se asoció de forma potente a la exposición de al menos una interacción. Por cada fármaco más el riesgo estimado de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes aumentaba de forma significativa (odds ratio 1,28, $p=0,00$) para SFDR.

5.j RELEVANCIA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Aunque ya existen algunos procedimientos estructurados para incrementar la fiabilidad y efectividad de las alertas mediante métodos basados en la evidencia disponible (438), que permiten desestimar aquellas interacciones farmacológicas con fundamento exclusivamente teórico en una proporción tan elevada como un 78%, o considerar que son no lo suficientemente relevantes en la clínica para no iniciar acciones. Sin embargo son escasos los estudios que han relacionado las interacciones farmacológicas con las consecuencias clínicas en forma de reacciones adversas (436,437), permitiendo estimar que en un 25% de los pacientes con interacciones potenciales éstas pueden dar lugar a reacciones adversas. También han sido relacionadas con una peor funcionalidad psicomotriz (439).

La relevancia clínica real de las interacciones farmacológicas detectadas por sistemas como Drug-Reax© de Micromedex Health Care es un aspecto debatido ampliamente. Algunos autores consideran que es una fuente que emite un número excesivo de interacciones y puede repercutir en la ineficiencia práctica del sistema (421). Estos sistemas han sido diseñados para screening de interacciones medicamentosas y por ello deben caracterizarse por poseer una elevada sensibilidad y escasa especificidad (440). Si se aplican directamente en la práctica clínica pueden llevar a alertar sobre un excesivo número de interacciones y a realizar recomendaciones poco realistas y por ello requieren un gran esfuerzo por parte de los farmacéuticos para seleccionar las verdaderamente relevantes en la

clínica, añadir las no recogidas por dichos sistemas como duplicidad de grupos terapéuticos y fármacos no utilizados en el país de origen de dichas bases de datos (440-443).

Para mayor confusión, a menudo la estratificación de gravedad de múltiples interacciones medicamentosas, sobre todo las que se establecen en grados medios (“moderada” de SFDR o grados de significación 2-4 de Drug Interaction Facts) puede ser notablemente discrepante y sometida a juicio subjetivo por parte de los autores. Así investigadores del grupo de Armstrong encontraron algunas interacciones como la del par eritromicina-sildenafil, etiquetada como moderada por Drug-Reax®, grado 4 por Drug Interaction Facts y grado 3 por Drug Interactions: Analysis and Management (417), o el par azitromicina-digoxina, clasificada como moderada por Drug-Reax® y mayor por Evaluation of Drug Interactions. En este último caso, la información referente a la combinación no fue encontrada, sino que se utilizó una extrapolación de la interacción eritromicina-digoxina (110). En otros casos, interacciones relevantes como la combinación atenolol-digoxina escapan a ambos sistemas de detección y sin embargo deben ser tenidas en cuenta por los farmacéuticos o clínicos.

De entre los grupos de fármacos que provocan efectos adversos tan graves como para dar lugar a hospitalización o muerte del paciente, los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina a dosis bajas, los betabloqueantes, anticomiciales, diuréticos, sulfonilureas, digoxina e insulina son capaces de generar hemorragias, arritmias, depresión del nivel de conciencia o hipoglucemias respectivamente (352). Además estos fármacos se encuentran entre los más frecuentemente prescritos entre los pacientes pluripatológicos y con frecuencia dieron lugar a interacciones en nuestro estudio, por lo que las consecuencias clínicas probablemente sean tangibles. En otros casos los resultados no son tan críticos pero sí pueden tener repercusiones a largo plazo, como la reducción en la eficacia de tiroxina por uso concomitante de sulfato ferroso en pacientes con hipotiroidismo, una de las interacciones más frecuentemente encontradas en el estudio (444).

5.k IMPACTO POTENCIAL DE LAS RECOMENDACIONES DE FARMACIA:

La intervención por parte de los servicios de farmacia hospitalaria puede ayudar a los clínicos a tomar las mejores decisiones, orientando sobre aspectos de seguridad relacionados con la medicación bien sea mediante métodos informáticos (445-448) o mediante supervisión directa del régimen terapéutico (449,450). La ayuda de los farmacéuticos es inestimable, ya que los clínicos a menudo carecen de la formación o fuentes disponibles suficientes para detectar las interacciones clínicamente relevantes que puedan suponer un riesgo para el paciente (103,106,451-456). Sin embargo, para que las recomendaciones sobre interacciones lleguen a modificar la prescripción, es necesario que el facultativo esté de acuerdo o las acepte (457). Un facultativo aceptará las recomendaciones si considera que son clínicamente importantes para su paciente individual. Cuando éste se ve abrumado por un elevado número de alertas tiende a minimizar dichas alertas globalmente y puede perder el grado de atención suficiente para localizar las alertas que pueden incidir gravemente en el paciente (108,109,411,458-460).

En este estudio las recomendaciones fueron aceptadas en su mayor parte, de modo similar a otras experiencias previas (421,461).

Algunos estudios de intervención por parte de farmacéuticos han mostrado resultados clínicos desfavorables, tal vez por no coordinar sus servicios con los facultativos responsables (390,392,462). La aceptación de los programas de alerta instalados en el programa de prescripción suelen tener tasas de adherencia bajas, en torno a un 9-11%, siendo más altas para las interacciones más relevantes o alertas sobre alergias medicamentosas, sin existir diferencias entre especialidades médicas (463). Probablemente las mejoras en la información proporcionada, en cuanto a alternativas terapéuticas razonables, o asociar datos relevantes de la historia clínica del paciente que permitan

correlacionar mejor las recomendaciones con la situación clínica real del enfermo permitirían resultados en un porcentaje significativo de pacientes (464).

Intervenciones con un alto grado de interrelación entre profesionales han logrado en cambio altos niveles de aceptación y de mejoras en reducción de eventos adversos (465). Así que es muy probable la relación entre personalización y éxito del programa.

Por tanto un método aceptado mayoritariamente como el puesto en marcha en este trabajo, donde en primer lugar se realizó una importante tarea de cribado de interacciones buscando las relevantes en la clínica, y en segundo lugar un envío de informes dirigido al facultativo prescriptor de forma personalizada, puede ser un primer paso hacia una intervención efectiva en interacciones medicamentosas.

5.1 COMPARACIÓN DE LOS DOS SISTEMAS DE DETECCIÓN:

Los distintos sistemas de detección de interacciones medicamentosas ofrecen una sensibilidad y especificidad diferentes. Estos programas suelen tener una intención de screening, con elevada sensibilidad y baja especificidad. Comparando diferentes sistemas, un investigador de la Universidad de Basel que comparó cuatro sistemas, Pharmavista, Lexi-Interact, Drug Interaction Facts y Drug-Reax®, demostró que la sensibilidad difería notablemente entre los sistemas. En su trabajo Drug-Reax® mostró una sensibilidad del 83%, y Drug Interaction Facts del 63%. En comparación con la fuente Stockley's Drug Interactions, los respectivos valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 61% y 99% para Drug-Reax® y 69% y 99% para Drug Interaction Facts (figura 5.1).

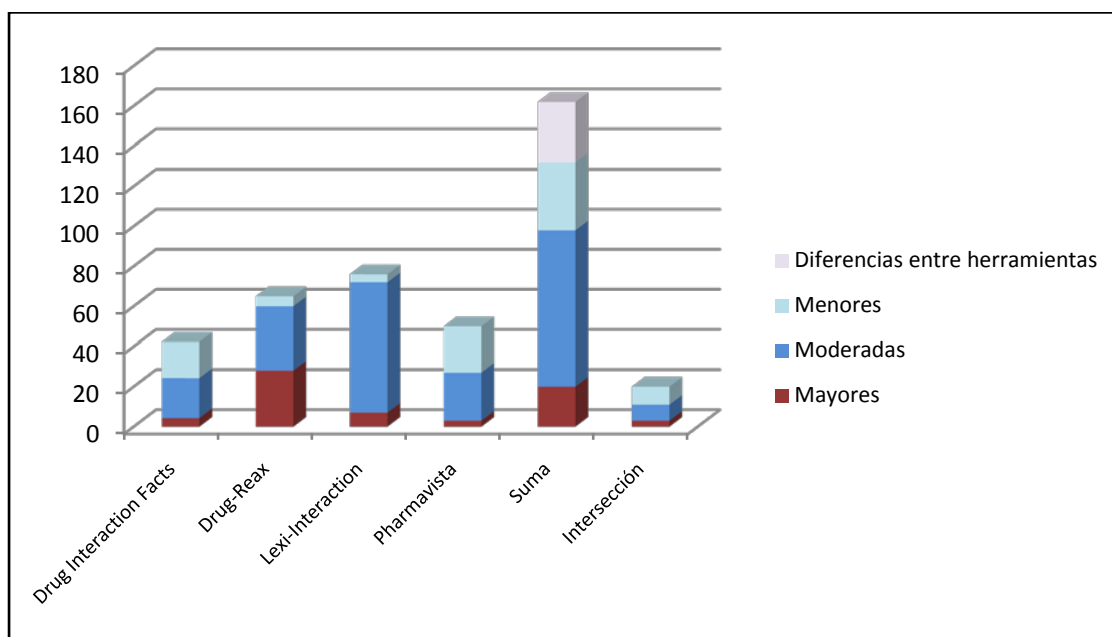


Figura 5.1: Comparación entre cuatro sistemas de detección de interacciones medicamentosas tomado de (440). Rojo: mayores, azul: moderadas, celeste: menores, violeta: diferencias de detección entre pares por sistemas.

Sólo un 11% de todas las interacciones fueron detectadas por los cuatro sistemas, y ningún programa detectó más del 50% de todas las interacciones medicamentosas. Por tanto, cuantitativa y cualitativamente los sistemas difieren notablemente en términos de detección, como puede apreciarse en la figura 5.1 y no existe ningún método perfecto (440). En este estudio, múltiples pares de fármacos no estaban recogidos en la referencia DIF, la gravedad entre ambos sistemas no presentó correlación y la relación entre gravedad por Drug-Reax® y significación por DIF tampoco presentó asociación alguna.

Un estudio que evaluaba las versiones correspondientes a ambos sistemas adaptadas para uso en PDA, personal digital assistants, comprobó una sensibilidad y especificidad del 88% y 95% para iFacts, la versión de Drug Interaction Facts, y del 94% y 71% para mobileMICROMEDEX (466). Otros programas evaluados han mostrado también heterogeneidad entre los programas informáticos de detección de interacciones farmacológicas, como en el estudio de Hazlet y colaboradores, en el que había diferencias tan importantes como del 44 al 88% de sensibilidad y 71 al 100% de especificidad,

escapando aproximadamente un tercio de las interacciones a dichos programas supuestamente sensibles (109). Esta situación parece haber mejorado sólo discretamente desde principios de los años noventa, cuando ya se describían hallazgos similares referentes a los programas existentes en la época (467).

En nuestra cohorte de pluripatológicos y utilizando dos sistemas diferentes de detección de interacciones medicamentosas, Drug-Reax® y DIF, se constató una nula concordancia entre grados de gravedad. La concordancia también fue nula entre los grados de gravedad de SFDR y el grado de significación clínica establecido por DIF. El grado de gravedad según Drug-Reax® parece estar sometido a una tendencia a predeterminar las interacciones farmacológicas como grado “mayor”, y en el caso de DIF a clasificarlas como gravedad “moderada” y grado de significación 2.

Cuando se compararon las prevalencias obtenidas para exposición a una o más interacciones o dos o más IMR, se encontró una concordancia débil.

5.m PATRÓN DE PRESCRIPCIÓN:

Estudios extensos han demostrado que incluso en los muy ancianos los medicamento de uso en el sistema cardiovascular, o grupo C de la ATC, son los más utilizados por la población anciana desde al menos la década de los 80 (468).

Previamente se había descrito que un 22% de los mayores de 65 años hipertensos y diabéticos reciben dos fármacos para la hipertensión arterial, y un 5% tres o más, siendo los más prescritos los IECA, 68%, tiazidas 15% y calcioantagonistas, 9% (469). Una de las cuestiones a las que se ha prestado atención es si los más ancianos reciben un tratamiento adecuado tras eventos vasculares trombóticos, precisamente en el grupo en el que más ocurren, o no, a causa de la menor evidencia por exclusión de ensayos clínicos o temor a efectos adversos o interacciones farmacológicas (470-473). Aunque en general los mayores de 80 años reciben con menor probabilidad tratamiento farmacológico para la hiperlipemia y

antitrombóticos que los más jóvenes, reciben más frecuentemente antihipertensivos, de modo que globalmente podría decirse que tienen una adecuada prevención secundaria de nuevos eventos trombóticos (474).

En este estudio, un 37,6% de los pacientes pluripatológicos y el 29,1% de los pluripatológicos mayores de 80 años presentaba prescripción de estatinas, el 66% de los mayores de 80 años recibía antiagregantes o anticoagulantes, un 75% antihipertensivos y un 30% combinación de antiagregante/anticoagulante + hipolipemiante + antihipertensivo. De modo similar en otro estudio en pacientes ancianos con angina estable, los pacientes con angina clase IV de la Sociedad Canadiense de Cardiología, con edad media de 80 años, recibían mayoritariamente antihipertensivos, en un 70% de los casos, e hipolipemiantes en un 56% (475). No existieron diferencias significativas por edad entre la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ni de antiagregación plaquetaria. Sin embargo, los más ancianos presentaron diferencias estadísticamente significativas para la prescripción de betabloqueantes, prescritos en casi la mitad de casos en los mayores de 75 años respecto al resto de pacientes. De forma casi superponible, los sujetos con grados de discapacidad nulos o bajos presentaron con mayor frecuencia prescripción de betabloqueantes, respecto a los pacientes discapacitados.

En general el deterioro cognitivo influye en los facultativos prescriptores en la decisión de aplicar menos medidas de prevención secundaria, y por tanto los pacientes con demencia recibirían menos tratamientos antiagregantes, antihipertensivos o hipolipemiantes (476).

Un 38% de los ancianos institucionalizados en residencias en Suecia recibe antidepresivos, correspondiendo el 5% a los antidepresivos tricíclicos, 5% a ISNRS y el resto a ISRS (478-480). Este grupo de pacientes suele recibir antipsicóticos en una elevada proporción, dos de ellos en un 25%, así como recibir benzodiazepinas en casi un 40% (481). En nuestra población sólo un 8% de los pacientes con deterioro cognitivo recibió algún

antipsicótico, un 7% algún anticomicial y un 5% anticolinesterásicos, además presentaron menor exposición a estatinas.

5.n LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Estudiar las interacciones farmacológicas en pacientes polimedcados representa un alto grado de complejidad. Aunque se han considerado las interacciones farmacológicas por pares de fármacos, existen interacciones farmacológicas múltiples, aquéllas producidas entre tres o más fármacos, que son diferentes a las interacciones consideradas por pares.

Los mecanismos farmacocinéticos de metabolismo de fármacos pueden saturarse e inducir toxicidad que resultaría poco probable cuando se administran sólo dos de esos fármacos. La asociación de varios fármacos que modifican la actividad de la glucoproteína P, a menudo sustratos del propio transportador (31,430,483) puede provocar interacciones farmacocinéticas imprevisibles.

Las interacciones farmacodinámicas resultan muy complejas cuando se consideran varios fármacos, así un IECA administrado con espirolactona puede inducir hiperkalemia, pero si se coadministra furosemida puede que no ocurra dicho efecto. Estos efectos pueden ser muy distintos en función de la dosis de los fármacos considerados. Algunos fármacos inhibidores de la HMGCoaR, como lovastatina o simvastatina, se asocian a un número importante de interacciones farmacocinéticas por inhibición o inducción de su metabolismo por la CYP3A4. Sin embargo, estudios de farmacovigilancia a gran escala no han podido demostrar la asociación de la mayor parte de dichas interacciones a efectos clínicamente relevantes, salvo para la coadministración con fibratos y cifras plasmáticas más elevadas de creatinquinasa (484), y aunque probablemente no sea adecuado extrapolar dichos resultados a poblaciones de otras etnias, parece que la mayor parte de las interacciones con simvastatina y lovastatina no producen efectos adversos relevantes. Pese a la contraindicación de la coadministración con verapamilo a dosis mayores de 20 mg de simvastatina, no se halló

incremento de las cifras de creatinquinasa en dicho estudio pese a utilizarse dosis por encima de las recomendadas.

Además los pacientes pluripatológicos no son individuos equivalentes a la población anciana general. Aunque la ausencia de estudios específicos en dichos pacientes obliga a extrapolar datos procedentes de enfermedades crónicas aisladas y de población anciana, este trabajo refleja diferencias considerables con la población anciana general. Así la distribución por género no se corresponde con la mayoría de estudios realizados en población anciana, cuya proporción de varón/mujer suele ser del 60% (322). En este trabajo, la proporción mujer/hombre fue del 50%, con una mayor proporción de varones, probablemente reflejo de la mayor acumulación de enfermedades en los pacientes de sexo masculino. La edad media de los pacientes incluidos tampoco fue excesivamente elevada, en torno a los 74 años. Pese a ello un tercio de los pacientes fueron dependientes en grado al menos moderado para las actividades básicas de la vida diaria cuantificadas mediante el índice de Barthel, casi otro tercio había ingresado al menos una vez y las tres cuartas partes recibía al menos siete fármacos simultáneamente.

El cuestionario de Zarzuelo (415) ha sido validado para la detección de problemas relacionados con la medicación en un servicio de urgencias, pero no conocemos si sus resultados son aplicables en atención primaria. Probablemente lo sean por basarse en preguntas sencillas y basadas en una revisión bibliográfica general, no específica de los problemas relacionados con medicamentos en áreas de urgencias.

Algunas categorías diagnósticas presentaron mayores porcentajes de interacciones farmacológicas. La categoría A, de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva, fue la que mayor número de interacciones por paciente y de pacientes con interacciones presentó. Este hecho probablemente esté relacionado con la implantación de las guías de práctica clínica y la particularidad de los fármacos de uso en enfermedades cardiovasculares: aspirina, anticoagulantes, IECA, ARAII, diuréticos, betabloqueantes, amiodarona y digoxina.

Algunos de estos grupos fueron los que más implicados estuvieron en las interacciones farmacológicas potencialmente relevantes en la clínica. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática estará recibiendo aspirina o anticoagulación oral y por tanto también profilaxis de hemorragia digestiva alta con omeprazol, otro fármaco frecuentemente implicado en interacciones farmacológicas. Independientemente de la edad y la discapacidad, los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica crónica recibieron tratamiento con aspirina o anticoagulación, como prevención secundaria, que puede ser considerado un parámetro de buena práctica clínica (315). Resulta imposible por las características del trabajo diferenciar si en algunos casos estos fármacos estuviesen inapropiadamente prescritos a pacientes en los que no estuviesen indicados, pero los resultados orientan en contra de esta posibilidad.

Los pacientes con diabetes mellitus, mayoritariamente tipo 2 (DM2), que recibían sulfonilureas o insulina, también recibieron aspirina o anticoagulación, y por ello presentaron al menos una interacción farmacológica. Esta interacción es relevante clínicamente, aunque mayoritariamente no fue tomada en cuenta al emitir los informes de recomendaciones por parte del Servicio de Farmacia, ya que se entendía que era una práctica recomendada. El grupo de pacientes con DM2 se repartía entre varias categorías diagnósticas, A, E y F, favoreciendo el mayor número de interacciones en el grupo A. Este hecho se puede explicar también por la implantación de las guías clínicas de tratamiento de la diabetes mellitus (122-124), y por tanto la polifarmacia en estos pacientes es habitualmente racional y apropiada.

El sistema Drug-Reax® está pensado para la realidad farmacoterapéutica estadounidense, y carece de mención a fármacos utilizados en Europa como metamizol. Además no evalúa la duplicidad terapéutica (440), tiende a clasificar las interacciones farmacológicas como de grado “mayor” y en mucha menor proporción como “moderada” o “menor”, dificultando la selección apropiada de IMR en la clínica.

5.ñ UTILIDAD Y APLICACIÓN DE LOS HALLAZGOS:

¿Podemos prevenir los eventos adversos a fármacos en los pacientes pluripatológicos?

En cuanto a interacciones medicamentosas se refiere, definitivamente sí.

Algunos autores han definido las mejores prácticas que pueden prevenir la aparición de efectos adversos a medicamentos en ancianos (485):

- reducir el número de medicamentos innecesarios y aquéllos con acciones similares
- recogida adecuada de la historia farmacoterapéutica
- mejorar la comunicación entre el especialista prescriptor y el médico de atención primaria
- adoptar medidas de seguridad apropiadas como la monitorización clínica y de los fármacos, predefinir la duración del tratamiento y las posibles reducciones futuras
- monitorizar los efectos adversos y educar a los pacientes sobre la actuación ante signos o síntomas de éstos
- seleccionar los fármacos en función de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos y su mejor cociente beneficio/riesgo
- favorecer la adherencia a la medicación a través de instrucciones claras y consejo sobre el uso adecuado de la medicación y cuando sea necesario emplear sistemas recordatorios como pastilleros, calendarios, etc.
- cuando sea apropiado, comenzar con dosis bajas e ir aumentando según las necesidades bajo vigilancia médica.

Dentro de las medidas de seguridad referidas, la detección activa de interacciones farmacológicas debería formar parte de la práctica clínica habitual, permitiendo predecir aquéllos eventos adversos con tiempo suficiente para actuar evitándolos o corrigiendo el factor de riesgo ante la presentación del evento adverso. Esta función puede y debe ser compartida por el farmacéutico y el facultativo responsable, permitiendo así una coordinación que lleve a un uso más racional de los medicamentos.

En nuestra población de pacientes pluripatológicos hemos definido los factores de riesgo para presentar interacciones farmacológicas. La vigilancia de interacciones, aunque siempre necesaria, debe ser extremada en los pacientes con varios factores de riesgo. No es útil en la práctica clínica actual combatir la polifarmacia per se (486,487), sino adecuar dicha medicación a las necesidades del paciente y optimizando la seguridad.

Son precisamente los fármacos más utilizados los que pueden provocar efectos adversos de mayor gravedad en los pacientes frágiles: AINE, diuréticos, anticoagulantes, IECA, antidepresivos, betabloqueantes, digoxina y glucocorticoides (121). Estos fármacos son precisamente los implicados con mayor frecuencia en interacciones farmacológicas y por tanto podríamos actuar reduciendo el número de eventos adversos graves a través de minimizar las interacciones con otros fármacos que pueden potenciar su toxicidad.

Sin embargo, la aplicación directa de bases de datos comerciales, cuyo objetivo es el screening de interacciones medicamentosas y por ello adolecen de baja especificidad para las interacciones realmente relevantes en la clínica supone el riesgo de generar un número excesivamente elevado de alertas que conllevan el rechazo por los prescriptores, perdiéndose la oportunidad de prevenir interacciones que pueden resultar en eventos adversos graves. La adaptación de las bases de datos comerciales supone una ardua tarea por parte de los farmacéuticos de selección de las que pueden representar una utilidad clínica directa, pero permite una aceptación mucho mayor. Así, frente al 11% de recomendaciones aceptadas reportada por Weingart (409) y del 9,2% del estudio más reciente de Isaac (463), Shah y colaboradores obtuvieron una aceptación del 67% de las recomendaciones emitidas a 31 centros de atención primaria dependientes de dos hospitales universitarios de Boston, elaboradas mediante la creación de una base de datos propia basada en varias fuentes y revisión de la literatura, pero sobre tras la selección de las interacciones medicamentosas más relevantes en la clínica (465). Otra experiencia previa en la que un grupo de investigadores realizó un enorme esfuerzo de selección, seleccionando tan sólo el 6% de las interacciones

iniciales también obtuvo una mejor adherencia por parte de los facultativos (410). El grupo de farmacéuticos de nuestro centro participantes en el estudio seleccionó un 32,2% de las interacciones detectadas como apropiadas para emitir recomendaciones, y con ello probablemente mejoró la aceptación de dichos informes.

Por tanto, las mejoras potenciales que podrían plantearse en futuros programas de intervención en interacciones farmacológicas son:

- en primer lugar disponer de la historia clínica del paciente, para conocer tanto la historia de prescripción farmacológica a lo largo del tiempo como la existencia de duplicidades, contraindicaciones e interacciones fármaco-enfermedad;
- la elaboración de una base de datos sobre interacciones medicamentosas propia o modificada sobre una de las herramientas de screening disponibles en el mercado, como las utilizadas en este trabajo, reevaluando los grados de gravedad o significación, actualizando la información disponible en la bibliografía, y estandarizando de algún modo la relevancia clínica establecida para cada interacción medicamentosa;
- incluir la posibilidad de asociar interacciones medicamentosas múltiples, no sólo por pares de fármacos, sino por múltiples asociaciones;
- seleccionar sólo las interacciones más relevantes, focalizada especialmente sobre los fármacos que producen con mayor frecuencia reacciones adversas graves;
- al realizar recomendaciones restrictivas, de suspensión del fármaco causal, emitir una alternativa terapéutica válida razonable para que el clínico pueda modificar el tratamiento de forma plausible y sin llegar a la infraprescripción de fármacos potencialmente necesarios para el tratamiento del paciente;
- establecer un sistema de feed-back, en el cual el clínico pueda consultar con el farmacéutico aspectos clínicos o científicos de las interacciones medicamentosas alertadas, ofrecer la documentación necesaria;

- recopilar los efectos adversos producidos por causa de probables interacciones farmacológicas a pesar de la intervención por medio de recomendaciones y de ese modo poder evaluar la eficacia del programa.

Algunas de dichas medidas son extremadamente difíciles de realizar, como la elaboración de una base de datos propia. Una alternativa más sencilla es la preselección de un número escaso de interacciones medicamentosas de especial importancia clínica, por prevalencia, gravedad potencial o desconocimiento por los facultativos, que lleve a alertar exclusivamente sobre dichas interacciones. Este sistema, aparentemente menos interesante, puede permitir prevenir hasta el 80% de los eventos adversos provocados por interacciones farmacológicas como se ha comentado con anterioridad, si se seleccionan adecuadamente las interacciones medicamentosas.

Una consideración más es si un consenso entre farmacéuticos y un equipo de consultores clínicos pueden facilitar la tarea de los farmacéuticos en los trabajos señalados.

6. CONCLUSIONES

- Los pacientes pluripatológicos polimedicados presentan una elevada prevalencia de interacciones medicamentosas totales e interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, respecto a éstas un 62,5% para el sistema de detección elaborado por el Servicio de Farmacia basado en Drug-Reax® y el 71% para la detección basada en la referencia Drug Interaction Facts en su edición de 2008.
- Esta exposición a interacciones farmacológicas en los pacientes pluripatológicos polimedicados se asocia a la importante polifarmacia y la presencia de enfermedades cardiovasculares, altamente prevalentes en esta población. El número de fármacos se asoció al número de interacciones medicamentosas de forma lineal.
- El número de ingresos hospitalarios y el número de fármacos prescritos por paciente se asocian de forma lineal al número de IMR de forma independiente. Esto sucede pese a que existe asociación lineal entre el número de hospitalizaciones y el número de fármacos prescrito por paciente, puesto que no presentan colinealidad entre ellas.
- La categoría clínica A2, cardiopatía isquémica, fue la que mayor prevalencia de exposición a interacciones medicamentosas presentó, entre otros factores por estar sometidos estos pacientes a una mayor polifarmacia.
- Entre los pares de fármacos que interaccionan con mayor frecuencia se encuentran precisamente los que pueden tener consecuencias clínicas más graves como los fármacos de estrecho margen terapéutico y los de uso en enfermedades cardiovasculares.
- Diferentes sistemas de detección ofrecen resultados globalmente similares aunque con matices diferentes. No existe ningún programa ideal y deben ser adaptados a la realidad clínica para optimizar su aplicabilidad.
- Un programa de intervención mediante recomendaciones por parte de los farmacéuticos a los facultativos prescriptores puede tener una importante aceptación

- cuando se basa en un cribado óptimo de las interacciones detectadas dirigido a informar sobre las más relevantes y realizado mediante informes personalizados.
- Los pacientes pluripatológicos más dependientes y de mayor edad presentan menor prescripción de betabloqueantes y de inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas). Los que presentaron una hepatopatía crónica o una enfermedad neurológica discapacitante recibieron con menor frecuencia estatinas. Estos grupos fueron antiagregados o anticoagulados con frecuencia similar al resto de sujetos. Según las enfermedades crónicas de base los pacientes reciben adecuadamente mayor porcentaje de fármacos necesarios para su enfermedad, como los hipolipemiantes, betabloqueantes y antiagregantes en la cardiopatía isquémica, broncodilatadores en la enfermedad respiratoria crónica o tratamiento con anticolinesterásicos y neurolépticos en los individuos con enfermedad neurológica. La prescripción de inhibidores de la bomba de protones fue elevada en todas las categorías y grupos etarios de los pacientes pluripatológicos incluidos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones. El futuro de la asistencia sanitaria y de la atención a las personas mayores: garantizar la accesibilidad, la calidad y la sostenibilidad financiera. Bruselas, 05.12.2001. COM (2001) 723 final.
2. Viciano Fernández F., Hernández Rodríguez JA., Canto Casasolaña VD., Ávila Garzón AI.: Longevidad y calidad de vida. Instituto de Estadística de Andalucía. Consejería de Economía y Hacienda. Sevilla. 2003. <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadistica/lcva>
3. Agencia de Calidad del SNS. “Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud”. Marzo, 2006. <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/home.htm>
4. Ministerio de sanidad y Consumo. INE. Encuesta nacional de Salud 2006.
5. Supporting People with Long Term Conditions. An NHS and Social Care Model to support local innovation and integration. Department of Health. 2005.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. PROYECTO AP-21: Marco Estratégico para la mejora de la Atención Primaria en España 2007.2011. Madrid 2007.
7. Bengoa R. Problemas de salud emergentes e integración de servicios. *Jano* 2008; 16-18.
8. Sylvia ML., Shadmi E., Hsiao CJ., Boyd CM., Shuster AB., Boulton C.: Clinical features of high-risk older persons identified by predictive modelling. *Dis Manag.* 2006;9:56-62.
9. Drenan V., Goodman C.: Nurse led case management for older people with long-term conditions. *Br J Community Nurs.* 2004;9:527-33.
10. Zambrana García JL., Velasco Malagón MJ., Díez García F., Cruz Caparrós G., Martín Escalante MD., Adarraga Cansino MD.: Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en los servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2005;205:413-7.

11. García-Morillo JS., Bernabeu Wittel M., Ollero Baturone M., González de la Puente MA., Cuello-Contreras JA.: Factores de riesgo asociados a la mortalidad y al deterioro funcional en la insuficiencia cardiaca del paciente pluripatológico. *Rev Clin Esp.* 2007;207:1-5.
12. Ollero M., Cabrera JM., de Osorno M., de Villar E., García D., Gómez E., et al: Atención al paciente pluripatológico: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud. Sevilla. 2002.
13. García Morillo JS., Bernabeu M., Ollero M., Aguilar M., Ramírez N., González MA., Limpio P., Romero S., Cuello JA.: Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin.* 2005; 125: 5-9.
14. Fernández Miera M.: El paciente pluripatológico en el ámbito hospitalario. *Gac Sanit.* 2008;22:137-43.
15. Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincón-Gómez M, M. Á. Ortiz-Camúñez M.A., 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.
16. Ollero M., Álvarez M., Barón B. y cols. Proceso Asistencial Integrado. Atención a Pacientes Pluripatológicos. 2ª Edición. Consejería de Salud. Andalucía. 2007.
17. Ortiz Camúñez MA., Bohórquez Colombo P., Garrido Porras E., Codina Lanaspa A., Yerro Páez V., Bernabéu Wittel M.: Deterioro funcional, cognitivo y vulnerabilidad clínica en pacientes pluripatológicos. XXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; Aten Primaria. 2006;38.
18. Ministerio de sanidad y Consumo. Unidad de Pacientes Pluripatológicos. Estándares y Recomendaciones. 2009.

19. Gamboa Antiñolo F., Gómez Camacho E., De Villar Conde E., Vega Sánchez J., Mayoral Martín L., López Alonso R.: Un nuevo modelo para la asistencia a los pacientes multiingresadores. *Rev Clin Esp.* 2002;202:187-96.
20. Mallet L., Spinewine A., Huang A.: The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007;370:185-91.
21. Tatro D. (editor): *Drug Interaction Facts 2008.* Wolters Kluwer Health. St. Louis. 2008.
22. Hartshorn EA.: Drug interaction: 1. General considerations. *Ann Pharmacother.* 2006;40:116-8.
23. Hartshorn EA.: Drug interaction: 2. How drugs interact. *Ann Pharmacother.* 2006;40:542-9.
24. Mora-Atorrasagasti O., Lertxundi-Etxebarria U., Peral-Aguirregoitia J., Gabilondo-Zelaia I., Domingo-Echaburu S., Martínez-Bengoechea MJ.: Mechanism of clinically relevant drug-drug interactions detected by a semi-automatic method. *EJHPPpractice.* 2008;14:32-6.
25. Perucca E.: Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmacol.* 2005;61:246-55.
26. Lin P.: Drug interactions and polypharmacy in the elderly. *Can Alzheimer Dis Rev.* 2003;10-14.
27. Sandson NB., Armstrong SC., Cozza KL.: An Overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions. *Psychosomatics.* 2005; 46:464-94.
28. Falcon RW., Kakuda TN.: Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:75-89.
29. Aronow WS., Frishman WH., Cheng-Lai A.: Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiology Rev.* 2007;15:195-215.
30. Pollard JR., Delanty N.: Antiepileptic drug interactions. *Lifelong Learning Neurol.* 2007;13:91-105.

31. Zhou SF., Xue CC., Yu XQ., Li C., Wang G.: Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007;29:687-710.
32. Giessmann T., May K., Modess C., Wegner D., Hecker U., Zschiesche M., et al: Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:192-200.
33. Nivoix Y., Levêque D., Herbrecht R., Koffel JC., Beretz L., Ubeaud-Sequier G.: The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:779-92.
34. Srimaroeng C., Perry JL., Pritchard JB.: Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica.* 2008;38:889-935.
35. Ayrton A., Morgan P.: Role of transport proteins in drug discovery and development: a pharmaceutical perspective. *Xenobiotica.* 2008;38:676-708.
36. Funk C.: The role of hepatic transporters in drug elimination. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:363-79.
37. Calgagno AM., Kim IW., Wu CP., Shukla S., Ambudkar SV.: ABC drug transporters as molecular targets for the prevention of multidrug resistance and drug-drug interactions. *Curr Drug Deliv.* 2007;4:324-33
38. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug BS.: Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29:769-84.
39. Liu YT., Hao HP., Liu CX., Wang GJ., Xie HG.: Drugs as CYP3A4 probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 2007;39:699-721.
40. Leucuta SE., Vlase L.: Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol.* 2006;1:5-20.

41. Jana S., Paliwal J.: Molecular mechanisms of cytochrome p450 induction: potential for drug-drug interactions. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8:619-28.
42. Reynolds JC.: The clinical importance of drug interactions with antiulcer therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:54S-63S.
43. Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich FP.: Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:414-23.
44. Hochman JH., Chiba M., Nishime J., Yamazaki M., Lin JH.: Influence of P-Glycoprotein on the transport and metabolism of indinavir in Caco-2 cells expressing cytochrome P-450 3A4. *JPET.* 2000;292:310-8.
45. Galetin A., Gertz M., Houston JB.: Potential role of intestinal first-pass metabolism in the prediction of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:909-22.
46. Galetin A., Hinton LK., Burt H., Obach RS., Houston JB.: Maximal inhibition of intestinal first-pass metabolism as a pragmatic indicator of intestinal contribution to the drug-drug interactions for CYP3A4 cleared drugs. *Curr Drug Metab.* 2007;8:685-93.
47. Cummings BS., Lasker JM., Lash LH.: Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P-450 in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:677-85.
48. Shapiro LE., Shear NH.: Drug interactions. Proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:467-84.
49. Grime KH., Bird J., Ferguson D., Riley RJ.: Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 enzymes: an evaluation of early decision making in vitro approaches and the drug-drug interaction prediction. *Eur J Pharm Sci.* 2009;36:175-91.

50. Fowler S., Zhang H.: In vitro evaluation of reversible and irreversible cytochrome P450 inhibition: current status on methodologies and their utility for predicting drug-drug interactions. *AAPS J.* 2008;10:410-24.
51. Zhou SF.: Potential strategies for minimizing mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4. *Curr Pharm Des.* 2008;14:990-1000.
52. Kalgutkar AS., Obach RS., Maurer TS.: Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 enzymes: chemical mechanisms, structure-activity relationships and relationship to clinical drug-drug interactions and idiosyncratic adverse drug reactions. *Curr Drug Metab.* 2007;8:407-47.
53. Kim RB.: Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev.* 2002;24:47-54.
54. Aszalos A.: Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. *Drug Discov Today.* 2007;12:838-43.
55. Pal D., Mitra AK.: MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1:323-39.
56. Synold TW., Dussault I., Forman BM.: The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med.* 2001;7:584-90.
57. Yu DK.: The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:1203.
58. Zhou SF.: Structure, function, and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica.* 2008;38:802-32.
59. Linnet K., Ejlsing TB.: A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:157-69.

60. Ambdukar SV., Dey S., Hrycyna CA., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman MM.: Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:361-98.
61. Hansten P., Levy R.: Role of P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptides in drug absorption and distribution: focus on H1-receptor antagonists. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 1-10.
62. Fromm MF.: P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 69-74.
63. Tanigawara Y.: Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 137-40.
64. Matheny CJ., Lamb MW., Brouwer KR., Pollack GM.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 778-96.
65. Huang LY., Wring S., Woolley JL., Brouwer KR., Serabjit S., Polli JW.: Induction of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A by HIV protease inhibitors. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:754-60.
66. Greiner B., Eichelbaum M., Fritz P., Kreichgauer HP., von Richter O., Zundler J., et al: The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999; 104: 147-53.
67. Sadeque AJ., Wandel C., He H., Shah S., Wood AJ.: Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 231-7.
68. Su S., Huang J.: Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine. *Drug Metabolism and Disposition.* 1995;24:142-7.
69. Miley MJ., Zielinska AK., Keenan JE., Bratton SM., Radomska-Pandya A., Redinbo MR.: Crystal structure of the cofactor-binding domain of the human phase II drug-metabolism enzyme UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *J Mol Biol.* 2007;369:498-511.

70. Tukey RH., Strassburg CP.: Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:581-6.
71. King CD., Rios GR., Green MD., Tephly TR.: UDPglucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab.* 2000;1:143-61.
72. Yamanaka H., Nakajima M., Katoh M., Yokoi T.: Glucuronidation of thyroxine in human liver, jejunum, and kidney microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1642-8.
73. Muzeeb S., Basha SJ., Shashikumar D., Mullangi R., Srinivas NR.: Glucuronidation of DRF-6574, hydroxy metabolite of DRF-4367 (a novel COX-2 inhibitor) by pooled human liver, intestinal microsomes and recombinant human UDP-glucuronosyltransferases (UGT): role of UGT1A1, 1A3 and 1A8. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;31:299-309.
74. Strassburg CP., Nguyen N., Manns MP., Tukey RH.: Polymorphic expression of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene locus in human gastric epithelium. *Mol Pharmacol.* 1998;54:647-54.
75. Iyer L., King CD., Whittington PF., Green MD., Roy SK., Tephly TR., et al: Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Investig.* 1998. 101;847-54.
76. Ebner T., Rimmel RP., Burchell B.: Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyses the glucuronidation of ethynilestradiol. *Mol Pharmacol.* 1993;43:649-54.
77. Wells PG., MacKenzie PI., Chowdhury JR., Guillemette C., Gregory PA., Ishii Y., et al: Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:281-90.
78. Lash LH., Putt DA., Cai H.: Drug metabolism enzyme expression and activity in primary cultures of human proximal tubular cells. *Toxicology.* 2008;244:56-65.

79. Gao W., Johnston JS., Miller DD., Dalton JT.: Interspecies differences in pharmacokinetics and metabolism of S-3-(4-acetylamino-phenoxy)-2-hydroxy-2-methyl-N-(4-nitro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide: the role of N-acetyltransferase. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:254-60.
80. Kiang TK., Ensom MH., Chang TK.: UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther.* 2005;106:97-132.
81. Perucca E., Hebdige S., Frigo GM., Gatti G., Lecchini S., Crema A.: Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28:779-89.
82. Benet LZ., Hoener BA.: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:115-21.
83. Tesseromatis C., Alevizou A.: The role of the protein-binding on the mode of drug action as well the interactions with other drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008;33:225-30.
84. Patsalos PN., Lascelles PT.: Effect of sodium valproate on plasma protein binding of diphenylhydantoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40:570-574.
85. Somogyi A., Stockley C., Keal J.: Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23:545-51.
86. Horn JR., Hansten PD.: Predicting the magnitude of drug interactions: The final frontier. *Pharmacy Times.* 2006:84.
87. Horn JR., Hansten PD.: Drug interaction classification systems. *Pharmacy Times.* 2004:60.
88. El Desoky ES., Derendorf H., Klotz U.: Variability in response to cardiovascular drugs. *Curr Clin Pharmacol.* 2006;1:35-46.
89. Pea F., Pavan F., Furlanut M.: Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:449-62.

90. de Leon J., Sandson NB., Cozza KL.: A preliminary attempt to personalize risperidone dosing using drug-drug interactions and genetics: part I. *Psychosomatics*. 2008;49:258-70.
91. Bondy B., Spellman I.: Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:126-30.
92. Hinz B., Cheremina O., Bachmakov J., Renner B., Zolk O., Fromm MF., Brune K.: Dipyron e licits substancial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J*. 2007;21:2343-2351.
93. Kearney PM., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson JR., Patrono C.: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J*. 2006;332:1302-9.
94. Hohfeld T., Zimmermann N., Weber AA., Jessen G., Weber H., Schrör K., Höltje HD., Ebel R.: Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:166-73.
95. Chandrasekharan NV., Dai H., Roos KL., Evanson NK., Tomsik J., Elton TS., Simmons DL.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99:13926-31.
96. Langman MJ.: Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:13-9.
97. Weil J., Colin-Jones D., Langman M., Lawson D., Logan R., Murphy M., et al: Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310:827-30.
98. Teo KK., Yusuf S., Pfeffer M., Kober L., Hall A., Pogue J., et al: Effects of longterm treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence of absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360:1037-1043.

99. Conlin PR., Moore TJ., Swartz SL., Barr E., Gazdick L., Fletcher C., et al: Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*. 2000;36:461-5.
100. Gandhi TK., Weingart SN., Borus J., Seger AC., Peterson J., Burdick E., Seger DL., Shu K., Federico F., Leape LL., Bates DW.: Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl Med*. 2003;348:1556-64.
101. Scheen AJ.: Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. *Drug Saf*. 2005;28: 601-631.
102. Ramachandran V., Kostrubsky VE., Komoroski BJ., Zhang S., Dorko K., Esplen JE., et al: Troglitazone increases cytochrome P-450 3A protein and activity in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27: 1194-9.
103. Ko Y., Malone DC., Skrepnek GH., Armstrong EP., Murphy JE., Abarca J., Rehfeld RA., Reel SJ., Woosley RL.: Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: A postal survey of US prescribers. *Drug Saf*. 2008;31:525-536.
104. Shaoul R., Shahory R., Tamir A., Jaffe M.: Comparison between pediatricians and family practitioners in the use of the prokinetic cisapride for gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatrics*. 2002;109: 1118-23.
105. Langdorf MI., Fox JC., Marwah RS., Montague BJ., Hart MM.: Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2000;7:1321-9.
106. Weideman RA., Bernstein IH., McKinney WP.: Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56:1524-9.
107. Cavuto NJ., Woosley RL., Sale M.: Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *JAMA*. 1996;275:1086-7.

108. Glassman PA., Simon B., Belperio P., Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care.* 2002;40:1161-71.
109. Hazlet TK., Lee TA., Hansten PD., Horn JR.: Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41:200-4.
110. Abarca J., Colon LR., Wang VS., Malone DC., Murphy JE., Armstrong EP.: Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:383–389.
111. Koppel R., Metlay JP., Cohen A., Abaluck B., Localio AR., Kimmel SE., et al: Role of computerized physician order entry system in facilitating medication errors. *JAMA.* 2005;293:1197-203.
112. Nebeker JR., Hoffman JM., Weir CR., Bennett CL., Hurdle JF.: High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med.* 2005;165:1111-6.
113. Del Fiol G., Rocha BH., Kuperman GJ., Bates DW., Nohama P.: Comparison of two knowledge bases on the detection of drug-drug interactions. *Proc AMLA Symp.* 2000;171-5.
114. Davis M., Driver S., Lee CR., Marshall A., MacLarney R., Sharp J., Stockley IH. (editors): *Stockley's Drug Interactions.* Pharmaceutical Press. 2007. London.
115. Wysowski DK., Corken A., Gallo-Torres H., Talarico L., Rodriguez EM.: Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1698-1703.
116. Feely J., Barry M.: Adverse drug interactions. *Clin Pharmacol.* 2005;5:19-22.

117. Huang SM., Temple R., Throckmorton DC., Lesko LJ.: Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:298-304.
118. Scheen AJ.: Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:1-12.
119. Conley RR., Kelly DL.: Drug-drug interactions associated with second-generation antipsychotics: considerations for clinicians and patients. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40:77-97.
120. Gareri P., De Fazio S., Marigliano N., Ferreri Ibbadu G., De Sarro G.: Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Drugs Aging.* 2006;23:937-56.
121. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott AK., Walley TJ., et al: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ.* 2004;329:15-9.
122. Kaplan NM.: Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 1079-83.
123. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen GV., Parving HH., Pedersen O.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
124. Gale E. The polypill and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21: 8-10.
125. Dormandy JA., Charbonnel B., Eckland DJ., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules IK., et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-89.
126. Palmer KJ., Brodgen RN.: Gliclazide, an update on its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1993;46:92-125.

127. McGavin JK., Perry CM., Goa KL.: Gliclazide modified release. *Drugs*. 2002;62:1357-1364 (Langtry HD., Balfour JA.: Glimepiride: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 55:563-584.
128. McCall AL.: Clinical review of glimepiride. *Expert Opin Pharmacother*. 2001; 2: 699-713.
129. Massi-Nenedetti M.: Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience. *Clin Ther*. 2003; 25: 799-816.
130. Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S.: Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2001;18: 828-34.
131. Holstein A., Egberts EH.: Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111:405-14.
132. Collin M., Mucklow JC.: Drug interactions, renal impairment and hypoglycaemia in a patient with type II diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 134-7.
133. Dunn CJ., Peters DH.: Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721-49.
134. Scheen AJ.: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 359-71.
135. Effects of drug-drug interactions involving oral antihyperglycaemics are, with the exception of hypoglycaemia, most clinically unimportant. *Drugs Ther Perspect*. 2006;22:18-22.
136. Niemi M., Backman JT., Granfors M., Laitila J., Neuvonen M., Neuvonen PJ.: Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. *Diabetologia*. 2003;46:1319-23.

137. Herings RM., de Boer A., Stricker BH., Leufkens HG., Porsius A.: Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195-8.
138. Arauz-Pacheco C., Ramirez LC., Rios JM., Raskin P.: Hypoglycaemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *Am J Med.* 1990;89:811-3.
139. Padwal R., Laupacis A.: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27:247-55.
140. Shorr RI., Ray WA., Daugherty JR., Griffin MR.: Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in old persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA.* 1997; 278: 40-3.
141. Moore N., Kreft-Jais C., Haramburu F., Noblet C., Andrejak M., Ollagnier M., et al: Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 513-8.
142. Glazer NB., Cheatham WW.: Thiazolidinediones for type 2 diabetes: no evidence exists that pioglitazone induces hepatic cytochrome P450 isoform CYP3A4 [letter]. *BMJ* 2001;322:235-6.
143. Alsheikh-Ali AA., Abourjaily HM., Karas RH.: Risk of adverse events with concomitant use of atorvastatin or simvastatin and glucose-lowering drugs (thiazolidinediones, metformin, sulfonylurea, insulin and acarbose). *Am J Cardiol.* 2002; 89:1308-10.
144. Hanefeld M., Brunetti P., Schemathaner GH., Matthews DR., Charbonnel BH.: One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 141-7.

145. Di Cicco RA., Allen A., Carr A., Jorkasky DK., Freed MI.: Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1280-5.
146. Kleist P., Ehrlich A., Suzuki Y., Timmer W., Wetzelsberger N., Lücker PW., et al: Concomitant administration of the α -glucosidase inhibitor voglibose (AO-128) does not alter the pharmacokinetics of glibenclamide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53:149-52.
147. Scheen AJ., Ferreira Alves de Magalhaes C., Salvatore T., Lefèbvre PJ.: Reduction of the acute bioavailability of metformin by the α -glucosidase inhibitor acarbose in normal man. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:50-4.
148. Miller AK., Inglis AM., Thompson Culkin K., Jorkasky DK., Freed MI.: The effect of acarbose on the pharmacokinetics of rosiglitazone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:105-9.
149. Raskin P., Klaff L, McGill J., South SA., Hollander P., Khutoryansky N., et al: Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 2063-8.
150. Lee AJ.: Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 1996;16:327-51.
151. Gan SC., Barr J., Arieff AI., Pearl RG.: Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1992;152:2333-6.
152. Bailey CJ., Turner RC.: Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-9.
153. Gowardman JR.: Fatal metformin induced lactic acidosis: case report. *N Z Med J.* 1995;108:230-1.
154. McGuinness ME., Talbert RL.: Phenformin-induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1183-7.
155. Hulisz DT., Bonfiglio MF., Murray RD.: Metformin-associated lactic acidosis. *J Am Board Fam Pract.* 1998;11:233-6.

156. Salpeter SR., Greyber E., Pasternak GA., Salpeter EE.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2003;163:2594.
157. Klip A., Leiter LA.: Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care.* 1990;13:696-704.
158. Lalau JD., Lacroix C., De Cagny B., Fournier A.: Metformin-associated lactic acidosis in diabetes patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:126-9.
159. Audia P., Feinfield DA., Dubrow A., Winchester JF.: *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:164-6.
160. Assan R., Heuclin C., Ganeval D., Bismuth C., George J., Girard JR.: Metformin-induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure. *Diabetologia.* 1977;13:211-7.
161. Salpeter SR., Greyber E., Pasternak GA., Salpeter EE.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2003;163:2594.
162. Ufer M.: Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:1227-46.
163. Snaith A., Pugh L., Simpson CR., McLay JS.: The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:207-12.
164. Horn JR., Hansten PD.: Enhanced warfarin response and antibiotics. *Pharmacy Times.* 2004:70.
165. Martín Suárez A., Atencio D., Méndez Esteban ME., Martínez Lanao J.: Interacciones de importancia clínica con acenocumarol y otros derivados cumarínicos. *Aten Farm.* 1999;1:550-61.

166. Interacciones de los anticoagulantes orales. *INFAC*. 2002;10:30-3.
167. Hansten PD., Horn JR.: *Drug Interactions Analysis and Management*. St Louis. Facts and Comparisons. 2002.
168. Gelman CR., Rumack BH., Hess AJ (editores): *DRUGDEX System*. Micromedex, Inc. Englewood. Colorado. 2002.
169. Westergren T., Johansson P., Molden E.: Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1292-5.
170. Stern R., Abel R., Gibson GL., Besserer J.: Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:1062-4.
171. Kunze KL., Eddy AC., Gibaldi M., Trager WF.: Metabolic enantiomeric interactions: the inhibition of human (S)-warfarin-7-hydroxylase by (R)-warfarin. *Chirality*. 1991;3:24-9.
172. Grau E., Perella M., Pastor E.: Simvastatin-oral anticoagulation interaction. *Lancet*. 1996;347:405-6.
173. Sconce EA., Khan TI., Daly AK., Wynne HA., Kamali F.: The impact of simvastatin on warfarin disposition and dose requirements. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1422-4.
174. Lin JC., Ito MK., Stolley SN., Morreale AP., Marcus DB.: The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:86-90.
175. Delaney JA., Opartny L., Brophy JM., Suissa S.: Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177:347-51.
176. Weinberger J.: Adverse effects and drug interactions of antithrombotic agents used in prevention of ischaemic stroke. *Drugs*. 2005;65:461-71.

177. Rothberg MB., Celestin C., Fiore LD., Lawler E., Cook JR.: Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143:241-50.
178. Meade TW., Roderick PJ., Brennan PJ., Wilkes HC., Kelleher CC.: Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 1992;68:1-6.
179. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R. Davis B., et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.
180. Schneider V., Levesque LE., Zhang B., Hutchinson T., Brophy JM.: Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164:881-9.
181. Lau W., Waskell L., Watkins P., Neer CJ., Horowitz K., Hopp AS., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107: 32-7.
182. Serebruany V, Steinhubl S, Hennekens C.: Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested. *Circulation.* 2003; 107: 1568-9.
183. Spigset O.: Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf.* 1999;20:277-87.
184. Ereshefsky L.: Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16:37S-50S.
185. Crewe HK., Lennard MS., Tucker GT., Woods Fr., Haddock RE.: The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;34:262-5.
186. De Vane CL.: *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:1594-604.

187. Malling D., Poulsen MN., SØgaard B.: The effect of cimetidine or omeprazole in pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:287-90.
188. Ailawadhi S., Sung KW., Carlson LA., Baer MR.: Serotonin síndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:199-202.
189. Boyer EW., Shannon M.: The serotonin síndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
190. Mills KC.: Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin.* 1997;13:763-83.
191. Lawlor DA., Patel R., Ebrahim S.: Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *BMJ.* 2003;327:712-6.
192. Pollock BG.: Adverse reaction of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:4-8.
193. Campbell AJ., Robertson MC., Gardner MM., Norton RN., Buchner DM.: Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:850-3.
194. Tinetti ME.: Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med.* 2003;348:42-9.
195. Evans JG.: Drugs and falls in later life. *Lancet.* 2003;361:448.
196. Greenblatt DJ., Preskorn SH., Cotreau MM., Horst WD., Harmatz JS.: Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:479-486.
197. Lasher TA., Fleishaker JC., Steenwyk RC., Antal EJ.: Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology.* 1991;104:323-327.
198. Hall J., Naranjo CA., Sproule BA., Herrmann N.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:349-357.

199. Nolting A., Abrahamovitz W.: Lack of interaction between citalopram and the CYP3A4 substrate triazolam. *Pharmacotherapy*. 2000;20:750-5.
200. Sproule BA., Naranjo CA., Brenner KE., Hassan PC.: Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33:454-71.
201. Horn JR., Hansten P.: Do all SSRIs interact the same way? *Pharmacy Times*. 2005;46.
202. Yasui N., Otani K., Kaneko S., Ohkubo T., Osanai T., Sugawara K., et al: A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:514-9.
203. Greenblatt DJ., Wright CE., von Moltke LL., Harmatz S., Ehrenberg BL., Harrel LM., et al: Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:237-47.
204. von Moltke LL., Greenblatt DJ., Cotreau-Bibbo MM., Harmatz JS., Shader RI.: Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:23-31.
205. Naranjo CA., Sproule BA., Knoke DM.: Metabolic interactions of central nervous system medications and selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:S35-S47.
206. Gorski JC., Jones DR., Hamman MA., Wrighton SA., Hall SD.: Biotransformation of alprazolam by members of the human cytochrome P4503A subfamily. *Xenobiotica*. 1999;9:31-44.
207. de Jong JC., van den Berg PB., Tobi H., de Jong-van den Berg LT.: Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:591-5.

208. De Abajo FJ., García Rodríguez LA, Montero D.: Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Br Med J.* 1999;319:1106-9.
209. Juurlink DN., Mamdani MM., Kopp A., Herrmann N., Laupacis A.: A population-based assessment of the potential interaction between serotonin-specific reuptake inhibitors and digoxin. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:102-7.
210. Larsen F., Priskorn M., Overo KF.: Lack of citalopram effect on digoxin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:340-6.
211. Lu CJ., Tune L.: Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11:458-60.
212. Percudani M., Barbui C., Fortino I., Petrovich L.: Antipsychotic drug prescribing in the elderly is cause for concern. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19:347-50.
213. Ray WA., Griffin MR., Schaffner W., Baugh DK., Melton LJ. 3rd: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med.* 1987; 316: 363-369.
214. Tinetti ME., Speechley M., Ginter SF.: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319:1701-1707.
215. Pacher P., Ungvari Z.: Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Med Hypotheses.* 2001;57:469–471.
216. Gray SL., Lai KV., Larson EB.: Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21:101–122.
217. Swan A.: Antidepressants in older persons. *Am Fam Physician.* 2006;74:1503.
218. Yang YX., Lewis JD., Epstein S., Metz DC.: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2008;294:54-54.
219. Horn JR., Hansten PD.: Combination drugs: Difficult to predict interaction outcomes. *Pharmacy Times.* 2007:42.

-
220. Horn JR., Hansten PD.: Stopping medications can cause adverse effects. *Pharmacy Times*. 2008;35.
221. Mück W.: Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs*. 1998;56:15-23.
222. Gurwitz JH., Field TS., Harrold R., Rothschild J., Debellis K., Seger AC., et al: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107-16.
223. Bushardt RL., Massey EB., Simpson TW., Ariail JC., Simpson KN.: Polypharmacy: Misleading but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3:383-9.
224. Björkman IK., Fastbom J., Schmidt IK., Bernsten CB., and the Pharmaceutical Care of the Elderly in European Research (PEER) Group: Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;1675-81.
225. Ramsay RE., Shields WD, Shinnar S.: Special issues in the management of Young children, older adults, and the developmentally disabled. *J Child Neurol*. 2007;22:53S-60S.
226. Dreisbach AW., Lertora JJ.: The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;1065-74.
227. Cusack BJ.: Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2: 274–302.
228. Mangoni AA., Jackson SH.: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:6–14.
229. Perucca E.: Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:183-99.
230. Cots Reguant F.: Comentario. La atención al paciente pluripatológico. ¿Hay oportunidades de mejora? *Gacet Sanit*. 2008;22:142-3.

231. Zambrana JL., Velasco MJ., Díez F., Cruz G., Martín MD., Adarraga MD.: Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2005;205:413-7.
232. Pérez-Díaz JM., Martín Pérez M., Ramos-Cantos MC., San Román-Terán CM.: Pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin (Barc).* 2005;126:37.
233. Fernández-Miera MF.: El paciente pluripatológico en el ámbito hospitalario. *Gac Sanit.* 2008;22:139-42.
234. Fernández-Miera MF., Esclada Sarabia C., Sampedro García I.: Manejo del paciente pluripatológico en una unidad de hospitalización domiciliaria. *Med Clin (Barc).* 2005;126:37-8.
235. Boyd CM., Darer J., Boulton C., Fried LP., Boulton L, Wu AW.: Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294: 716-24.
236. Tamblyn RM., McLeod PJ., Abrahamowicz M., Laprise R.: Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996; 154: 1177–84.
237. Haider SI., Johnell K., Weitoft GR., Thorslund M., Fastbom J.: The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study on more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:62-9.
238. Prudent M., Dramé M., Jolly D., Trenque T., Parjoie R., Mahmoud R., et al: Potentially inappropriate use of psychotropic medications in hospitalised elderly patients in France: cross-sectional analysis of the prospective, multicentre SAFE cohort. *Drugs Aging.* 2008;25:933-46.
239. Radosevič N., Gantumur M., Vlahovič-Palcevski V.: Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:733-7.

240. Moore TJ., Cohen MR., Furberg CD.: Serious adverse events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007;167:1752-9.
241. George J., Byth K., Farrell GC.: Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:727-30.
242. Hunt CM., Westerkam SR., Stave M., Wilson J.: Human hepatic cytochrome P4503A activity in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1992;64:189-99.
243. Wynne HA., Cope E., Mutch E., Rawlins MD., Woodhouse KW., James OFW.: The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology.* 1989;9:297-301.
244. Woodhouse KW., Wynne HA.: Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15:287-94.
245. Marchesini G., Bua V., Brunori A., Bianchi G., Pisi P., Fabbri A., et al: Galactose elimination capacity and liver volumen in ageing man. *Hepatology.* 1988;8:1079-83.
246. Kinirons MT., O'Shea D., Downing TE., Fitzwilliam AT., Joellenbeck L., Groopman JD., et al: Absence of correlations among three putative in vivo probes of human cytochrome P4503A activity in young healthy men. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:621-9.
247. Kinirons MT., O'Mahony MS.: Drug metabolism and ageing. *Br J Pharmacol.* 2004;57:540-4.
248. Castleden CM., George CF.: The effect of aging on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7:49-54.
249. Rubin PC., Scott PJW., Reid JL.: Prazosin disposition in young and elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:401-404.

250. Hayes MJ., Langman MJS., Short AH.: Changes in drug metabolism with increasing age. II. Phenytoin clearance and protein binding. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2:73–79.
251. Loi CM., Parker BM., Cusack BJ., Vestal RE.: Ageing and drug interactions. III. Individual and combined effects of cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in healthy male and female non-smokers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;80:627-637.
252. Kinirons MT., Chrome P.: Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33:302-312.
253. Kovarik JM., Koelle EU.: Cyclosporin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15:197-205.
254. Kappel J., Calissi P.: Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ.* 2002;166:473-7.
255. Delcò F., Tchambaz L., Schlienger R., Drewe J., Krähenbühl.: Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28:529-45.
256. Parlesak A., Schafer C., Schütz T., Bode JC., Bode C.: Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000;32:742-7.
257. Sawhney VK., Gregory PB., Swezey SE., Blashke TF.: Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1981;81:1012-6.
258. Vrhovac B., Sarapa N., Bakran I., Macolic-Sarinic C., Francetic I., Wolf-Coporda A., et al: Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:405-18.
259. Isobe H., Sakai H., Satoh M., Sakamoto S., Nawata H.: Delayed gastric emptying in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1994;39:983-7.
260. Verbeeck RK., Horsmans Y.: Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci.* 1998;20:183-92.

261. Keiding S.: Hepatic clearance and liver blood flow. *J Hepatol.* 1987;4:393-8.
262. Homeida M., Jackson L., Roberts CJ.: Decreased first-pass metabolism of labetalol in chronic liver disease. *BMJ.* 1978;2:1048-50.
263. Yang LQ., Li SJ., Cao YF., Man XB., Yu WF., Wang HY., et al: Different alterations of cytochrome P450 3A4 isoform and its gene expression in livers of patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2003;9:359-63.
264. Furlan V., Demirdjian S., Bourdon O., Magdalou J., Taburet AM.: Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:1169-75.
265. Orlando R., Floreani M., Padriani R., Palatini P.: Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol.* 1999;51:341-7.
266. Caregaro L., Menon F., Angeli P., Amodio P., Merkel C., Bortoluzzi A., et al: Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154:201-5.
267. Abernethy DR., Kerzner L.: Age effects on alpha-1 acid glycoprotein concentration and imipramine plasma protein binding. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32:705–708.
268. Holt DW., Hayler AM., Healey GF.: Effect of age and plasma concentrations of albumin and alpha-1 acid glycoprotein on protein binding of disopyramide. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16:344 –345.
269. Aronow WS., Ahn C., Kronzon I.: Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2001;88:1298–300.

270. Schoolwerth A., Sica DA., Ballermann BJ., Wilcox CS.: Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation*. 2001;104:1985–1991.
271. Pitt B, Zannad F., Remme WJ., Cody R., Castaigne A., Perez A., et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709 –717.
272. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
273. McMurray JJV., O'Meara E.: Treatment of heart failure with spironolactone –Trial and tribulations. *N Engl J Med*. 2004;351:526-8.
274. Cockcroft DW., Gault MH.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31– 41. 16.
275. Levey AS., Coresh J., Balk E., Kausz AT., Levin A., Steffes MW., et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137–147.
276. Mörike K., Schwab M., Klotz U.: Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging*. 1997;10:259-77.
277. Cusack B., Kelly J., O'Malley K., Noel J., Lavan J., Horgan J.: Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol*. 1979;2:722–726.
278. Rowe JW., Andres R., Tobin JD., Norris AH., Shock NW.: The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31:155–163.
279. Abernethy DR., Schwartz JB., Plachetka JR., Todd EL., Egan JM.: Comparison of young and elderly patients of pharmacodynamics and disposition of labetalol in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;60:697–702.

280. Dillon N., Chung S., Kelly J., O'Malley K.: Age and beta-adrenoceptor mediated function. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27:769–772.
281. Vestal RE., Wood AJJ., Shand DG.: Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26:181–186.
282. Scarpace PJ., Armbrecht HJ.: Adenylate cyclase in senescence: catecholamine and parathyroid hormone pathways. *Rev Clin Basic Pharmacol.* 1987;6:105–118.
283. Gundersen T., Abrahamsen AM., Kjekshus J., Rønnevik PK.: Timolol -related reduction in mortality and reinfarction in patients aged 65–75 years surviving acute myocardial infarction. *Circulation.* 1982;66:1179–1184.
284. Aronow WS., Ahn C., Mercado AD., Epstein S.: Circadian variation of sudden cardiac death or fatal myocardial infarction is abolished by propranolol in patients with heart disease and complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1994;74:819–821.
285. Packer M., Bristow MR., Cohn JN., Colucci WS., Fowler MB., Gilbert EM., et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–1355.
286. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
287. Packer M., Coats AJS., Fowler MB., Katus HA., Krum H., Mohacsi P., et al: Effect of carvedilol on survival in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:651–658.
288. Frishman WH.: Carvedilol: a new alpha- and beta-adrenoceptor blocker for the treatment of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1998;339:1759–1765.
289. Aronow WS.: Effect of beta blockers on mortality and morbidity in persons treated for congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:331–333.
290. Clayton JA., Blakey RJ., Avery A., Hall IP.: Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;61:87-95.

291. Sharabi Y., Illan R., Kamari Y., Cohen H., Nadler M., Messerli FH., Grossman E.: Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 631–5.
292. Al-Salman J., Pursell R.: Hyponatremic encephalopathy induced by thiazides. *West J Med.* 2001;175:87.
293. Shaoul R., Shahory R., Tamir A., Jaffe M.: Comparison between pediatricians and family practitioners in the use of the prokinetic cisapride for gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatrics.* 2002;109:1118-23.
294. Cavuto NJ., Woosley RL., Sale M.: Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *JAMA.* 1996;275:1086-7.
295. Langdorf MI., Fox JC., Marwah RS., Montague BJ., Hart MM.: Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2000;7:1321-9.
296. Hanlon JT., Artz MB., Pieper CF., Lindblad I., Sloane RJ., Ruby CM., et al: Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 9–14.
297. Ibáñez A., Alcalá M., García J., Puche E.: Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp.* 2008;32:293-7.
298. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
299. Cresswell KM., Fernando B.: Adverse drug events in the elderly. *British Medical Bulletin.* 2007
300. Gallagher P., O'Mahony D.: STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37:673-9.

301. Fick D., Cooper JW., Wade WE., Waller JL., MacLean JR.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24.
302. Hanlon JT., Schmader KE., Samsa GP., Weinberger M., Uttech KM., Lewis IK., Cohen HJ., Feussner JR.: A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1045-51.
303. Samsa GP., Hanlon JT., Schmader KE., Weinberger M., Clipp EC., Uttech KM., Lewis IK., Landsman PB., Cohen HJ.: A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:891-6.
304. Bucci C., Jackevicius C., McFarlane K., Liu P.: Pharmacist's contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness. *Can J Cardiol.* 2003;19:391-6.
305. Onder G., Landi F., Cesari M., Gambassi G., Carbonin P., Bernabei R.: Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:157-62.
306. De Smet PA., Denneboom W., Kramers C., Grol R.: A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging.* 2007;24:733-60.
307. Goldberg RM., Mabee J., Chan L., Wong S.: Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med.* 1996; 14: 447-50.
308. Kohler GI., Bode-Boger SM., Busse R., Hoopmann M., Welte T., Boger RH.: Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38:504-13.

309. Viktil KK., Blix HS., Moger TA., Reikvam A.: Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Brit J Clin Pharmacol.* 2006;63:187-195.
310. Williams ME., Pulliam CC., Hunter R., Johnson TM., Owens JE., Kincaid J., Porter C., Koch G.: The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:93-8.
311. Pitkala KH., Strandberg TE., Tilvis RS.: Is it possible to reduce polypharmacy in the elderly? A randomised, controlled trial. *Drugs Aging.* 2001;18:143-9.
312. Onder G., Gambassi G., Scales CJ., Cesari M., Vedova CD., Landi F., Bernabei R.: Adverse drug reactions and cognitive function among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:371-7.
313. Klarin I., Fastbom J., Wimo A.: A population-based study of drug use in the very old living in a rural district of Sweden, with focus on cardiovascular drug consumption: comparison with an urban cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12:669.
314. Sloane PD., Gruber-Baldini AL., Zimmerman S., Roth M., Watson L., Boustani M., Magaziner J., Hebel JR.: Medication undertreatment in assisted living settings. *Arch Intern Med.* 2004;164:2031-7.
315. Barry PJ., Gallagher P., Ryan C., O'Mahony D.: START (screening tool to alert doctors to the right treatment) – an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36:632-8.
316. Preskorn SH.: Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:3-6.
317. Bushardt RL., Massey EB., Simpson TW., Ariail JC., Simpson KN.: Polypharmacy: Misleading but manageable. *Clin Interv Aging.* 2008;3:383-389.
318. Ballentine NH.: Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Crit Care Nurs O.* 2008;31:40-5.

319. Aronson JK.: Rational prescribing, appropriate prescribing. *Brit J Clin Pharmacol.* 2004;57:229-30.
320. Cadieux RJ.: Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med.* 1989;86:179-86.
321. Zhan C., Correa-de-Araujo R., Bierman AS., Sangl J., Miller MR., Wickizer SW., Stryer D.: Suboptimal prescribing in elderly outpatients: Potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:262-7.
322. Johnell K., Klarin I.: The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Saf.* 2007;30:911-8.
323. Merlo J., Liedholm H., Lindblad U., Björck-Linné A., Fält J., Lindberg G., et al: Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ.* 2001;323:427-8.
324. Onder G., Pedone C., Landi F., Cesari M., Vedova C., Bernabei R., Gambassi G.: Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1962-8.
325. Field TS., Gurwitz JH., Avorn J., McCormick D., Jain S., Eckler M., et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2001;161:1629-34.
326. Onder G., Landi F., Cesari M., Gambassi G., Carbonin P., Bernabei R.: Inappropriate medication use among hospitalised older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:157-62.
327. Onder G., Penninx BWJH., Landi F., Atkinson H., Cesari M., Bernabei R., et al: Depression and adverse drug reactions among hospitalised older adults. *Arch Intern Med.* 2003;163:301-5.

328. Kongkaew C., Noyce PR., Aschcroft DM.: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1017-1025
329. Howard RL., Avery AJ., Slavenburg S., Royal S., Pipe G., Lucassen P., et al: Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:136-47.
330. Burgess Cl., Holman CD., Satti AG.: Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Medical Journal of Australia.* 2005;182:267-70.
331. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Pazienza AM., Pepe G., Colusso AM., Pacilli L., Pilotto A.: Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as a cause of admissions to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31:545-56.
332. Winterstein AG., Hatton RC., Gonzalez-Rothi R., Johns TE., Segal R.: Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Sys Pharm.*2002;59:1742-9.
333. Hippis M., Humaid B., Sicker T., Hoffmann A., Göttler M., Hasford J.: Adverse drug reaction monitoring: digitoxin overdose in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:336-43.
334. Hallas J.: Drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine. *Dan Med Bull.* 1996;43:141-55.
335. Wynne HA.: Adverse drug reactions in old age. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2006;237:907-10.
336. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2005. Ottawa: National Health Expenditure Database, 2005.
337. Canadian Institute for Health Information. Drug expenditure in Canada, 1985 to 2005. Ottawa: National Health Expenditure Database, 2006.

338. Asenjo Velasco C., Colomer Revuelta C., y cols: Informe SNS. 2005.
339. Información de interés. Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta. Año 2003. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2004;5:128.
340. Ministerio de Sanidad y Consumo- Información al profesional – Farmacia – Datos provisionales. 2003.
341. Burgess CL., Holman CD., Satti AG.: Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Medical Journal of Australia*. 2005;182:267-70.
342. Cook M., Ferner RE.: Adverse drug reactions: who is to know? *Brit Med J*. 1993;307:480-1.
343. Waller P., Shaw M., Ho D., Shakir S., Ebrahim S: Hospital admission for 'drug induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59:213-9.
344. Beijer HJM., De Blaey CJ.: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World & Science*. 2002;24:46-54.
345. Lazarou J., Pomeranz BH., Corey PN.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
346. Ebbesen J., Buajordet I., Erikssen J., Brs O., Hilberg T., Svaar H., et al: Drug - related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001;161:2317-23.
347. Juurlink DN., Mamdani M., Kopp A., Laupacis A., Redelmeier DA.: Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
348. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Paziienza AM., Pepe G., et al: Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as a cause of admissions to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31:545-56.

349. Ghose K.: Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J R Soc Med.* 1980;73:853-6.
350. Hurwitz N.: Admissions to hospital due to drugs. *Br Med J.* 1969;i:539-40.
351. Smith CC., Bennett PM., Pearce HM., Harrison PI., Reynolds DJ., Aronson JK., et al: Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:423-9.
352. Howard RL., Avery AJ., Howard PD., Partridge M.: Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care.* 2003;12:280-5.
353. Bhalla N., Duggan C., Dhillon S.: The incidence and nature of drug-related admissions to hospital. *Pharmaceutical J.* 2003;270:583-6.
354. Jones JK.: Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health.* 1982;5:58-67.
355. Einarson TR.: Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27:832-40.
356. Winterstein AG., Sauer BC., Hepler CD., Poole C.: Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1238-48.
357. Beijer HJ., de Blacy CJ.: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24:46-54.
358. Moore N., Lecointre D., Noblet C., Mabilie M.: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:301-8.
359. Beijer HJM., De Blacy CJ.: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
360. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A., Provasi D., Pandolfini C., Bonati M.: Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.

361. Wiffen P., Gill M., Edwards J., Moore A.: Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002 June. www.ebandolier.com (accessed 2007 Aug 5).
362. Kvasz M., Allen IE, Gordon MJ., Ro EY., Estok R., Olkin I., et al: Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *Med Gen Med* 2000;2:E3.
363. Levy M., Kewitz H., Altwein W.: Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;17:25-31.
364. Colt HG., Shapiro AP.: Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:323-6.
365. Davidsen F., Haghfelt T., Gram LF., Broesen K.: Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34:83-6.
366. Grymonpre RE., Mitenko PA., Sitar DS., Aoki FY., Montgomery PR.: Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:1092-8.
367. Hallas J., Harvald B., Gram LF., Grodum E., Prosen K., Haghfelt T., et al: Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990;228:83-90.
368. Garijo B., de Abajo FJ., Castro MA., Lopo CR., Carcas A., Frias J.: Hospitalizations because of drugs: a prospective study. *Rev Clin Esp.* 1991; 188:7-12.
369. Hallas J., Gram LF., Grodum E., Damsbo N., Østerum K., Torben H., et al: Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:61-8.
370. Lin SH., Lin MS.: A survey on drug-related hospitalization in a community teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31:66-9.

371. van Kraaij DJ., Haagsma CJ., Go IH., Gribnau FW.: Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med.* 1994;44:166-73.
372. Dartnell JGA., Anderson RP., Chohan V., Galbraith KJ., Lyon MEH., Nestor PJ., et al: Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust.* 1996;164:659-62.
373. Martinez-Mir I., Garcia-Lopez M., Palop V., Ferrer JM., Rubio E., Morales-Olivas FJ.: A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:319-24.
374. Guemes AM., Sanz AE., Garcia Sanchez-Colomer M.: Adverse drug reactions and drug-related problems in an emergency room. *Rev Esp Salud Publica* 1999;73:511-8.
375. Raschetti R., Morgutti M., Menniti-Ippolito F., Belisari A., Rossignoli A., Longhini P., et al.: Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;54:959-63.
376. Green CF., Mottram DR., Rowe PH., Pirmohamed M.: Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25:355-61.
377. Pouyanne P., Haramburu F., Imbs JL., Begaud B.: Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ.* 2000;320:1036.
378. Malhotra S., Jain S., Pandhi P.: Drug-related visits to the medical emergency department: a prospective study from India. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:12-8.
379. Chan M., Nicklason F., Vial JH.: Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001;31:199-205.
380. McDonnell PJ., Jacobs MR.: Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1331-6. DOI 10.1345/aph.1A333

381. Thuermann PA., Windecker R., Steffen J., Schaefer M., Tenter U., Reese E., et al.: Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf.* 2002;25:713-24.
382. Schneeweiss S., Hasford J., Gottler M., Hoffmann A., Riethling A-K., Avorn J.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:285-91.
383. Alcalde Tirado P., Dapena Diaz MD., Nieto de Haro MD., Fontecha Gomez BJ.: Hospital admission attributed to adverse drug reactions. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;36:340- 4.
384. Mjorndal T., Boman MD., Hägg S., Bäckström M., Wiholm BE., Wahlin A., et al: Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:65-72.
385. Buajordet I., Wesenberg F., Brors O., Langslet A.: Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian university hospital. *Acta Paediatr.* 2002;91:88-94.
386. Ramesh M., Pandit J., Parthasarathi G.: Adverse drug reactions in a south Indian hospital—their severity and cost involved. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12:687-92.
387. Wu WK., Pantaleo N.: Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:253-9.
388. Dormann H., Neubert A., Criegee-Rieck M., Egger T., Radespiel-Trögger M., Azaz-Livshists T., et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med.* 2004;255:653-63.

389. Trifiro G., Calogero G., Ippolito FM., Cosentino M., Giuliani R., Conforti A., et al: Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:333- 40.
390. Royal S., Smeaton L., Avery AJ., Hurwitz B., Sheikh A.: Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care.* 2006;15:23-31.
391. Pham CB., Dickman RL.: Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician.* 2007;76:1837-44.
392. Holland R., Desborough J., Goodyer L., Hall S., Wright D., Loke YK.: Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;65:303-16.
393. Rodriguez-Monguio R., Otero M., Rovira J.: Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:623-50.
394. Bates DW., Spell N., Cullen DJ., Burdick E., Laird N., Petersen LA., et al: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA.* 1997;277:307-11.
395. Classen DC., Pestotnik SL., Evans RS., Lloyd JF., Burke JP.: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277:301-6.
396. Department of Health. Hospital episode statistics 2001-2. www.doh.gov.uk/hes/free_data/index.html (accessed 13 Nov 2003).
397. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. Informe. Febrero 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2006.
398. Buurma H., Schalekamp T., Egberts AC., De Smet PA.: Compliance with the national guidelines for the management of drug-drug interactions in Dutch community pharmacists. *Ann Pharmacother.* 2007;41:2024-31.

399. Mannheimer B., Ulfvarson J., Eklöf S., Bergqvist M., Andersen-Karlsson E., Pettersson H., von Bahr C.: Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;2:1075-81.
400. Guill JV., Griffin LA., Goodwin TI.: Columbus Air Base medication profile intervention practice innovation. *J Am Pharm Association.* 2008;48:654-8.
401. Woodward MC., Streeton CL., Guttman A., Killer GT., Peck RW.: Polypharmacy management among Australian veterans: improving prescribing through the Australian Department of Veterans' Affairs' prescriber feedback programme. *Intern Med J.* 2008;38:95-100.
402. Bain KT., Holmes HM., Beers MH., Maio V., Handler SM., Pauker SG.: Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1946-52.
403. Murphy TE., Agostini JV., Van Ness PH., Peduzzi P., Tinetti ME., Allore HG.: Assessing multiple medication use with probabilities of benefits and harms. *J Aging Health.* 2008;20:694-709.
404. Holland R., Desborough J., Goodyer L., Hall S., Wright D., Loke YK.: Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;65:303-16.
405. Royal S., Smeaton L., Avery AJ., Hurwitz B., Sheikh A.: Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care.* 2006;15:23-31.
406. Green GF., Mottram DR., Pirmohammed M., Horner R., Rowe PH.: Communication regarding adverse drug reactions between secondary and primary care: a postal questionnaire survey of general practitioners. *J Clin Pharm Ther.* 1999;24:133-9.
407. Frank C., Godwin M., Verma S., Kelly A., Birenbaum A., Seguin R, et al: What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at

- increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician*. 2001; 47: 1198–204.
408. Gaeta TJ., Fiorini M., Ender K., Bove J., Diaz J.: Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med*. 2002; 22: 159–62.
409. Weingart SN., Toth M., Sands DZ., Aronson MD., Davis RB., Phillips RS.: Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*. 2003;163:2625-31.
410. Peng C., Glassman PA., Marks IR., Fowler C., Castiglione B., Good CB.: Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm*. 2003;9:513-22.
411. Magnus D., Rodgers S., Avery J.: GP's views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27:377-82.
412. Horn JR., Hansten PD.: Computerized drug-interaction alerts: Is anybody paying attention? *Pharmacy Times*. 2004; 1-2.
413. Horn JR., Hansten PD.: Interaction decisions: Is the outcome important. *Pharmacy Times*. 2004:33.
414. Campbell MJ., Julious SA., Altman G.: Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ*. 1995;311:1145-8.
415. Baena MI., Calleja MA., Romero JM., Vargas J., Zarzuelo A., Jiménez-Martín J., et al.: Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharmaceutica*. 2001;42:147-69.
416. Klasco RK., Moore LE.: *Drug-Reax® System*. Greenwood Village (CO): MICROMEDEX, 2004.
417. Hansten's and Horn's drug interactions analysis and management. Vancouver: Applied Therapeutics. 2005.

418. 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.
419. Ibáñez A., Alcalá M., García J., Puche E.: Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32:293-7.
420. López Vázquez P., Rodríguez Moreno C., Durán Parrondo C., Tato Herrero F., Rodríguez López I., Lado Lado F.: Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *Ann Intern Med (Madrid)*. 2005;22:69-75.
421. Peral Aguirregoitia J., Lertxundi Etxebarria U., Martínez Bengoechea MJ., Mora Arrosagasti O., Franco Lamela E., Gabilondo Zelaia I.: Prospective assessment of drug interactions in hospitalised patients using a computer programme. *Farm Hosp*. 2007;31:93-100.
422. Doubova SV., Reyes-Morales H., Torres-Arreola LP., Suárez-Ortega M.: Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research*. 2007;7:147-55.
423. García Batlle C., Pla Poblador R.: Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General. *Farm Hosp*. 2002;26:110-8.
424. Zhang M., Holman CDAJ., Price SD., Sanfilippo FM., Preen DB, Bulsara MK.: Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:2752-61.
425. Björkman I., Fastbom J., Schmidt IK., Bernsten CB.: Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36:1675-81.
426. Gil J., Malyuk R., Djurdjev O., Levin A.: Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group-a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2894-9.

427. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE.: Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:2012.
428. Lamb EJ, Wood J, Stowe H, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN.: Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2005;42:11.
429. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P.: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:763.
430. Kusus M, Stapleton DD, Lertora JL, Simon E, Dreisbach AW.: Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions. *Am J Med Sci.* 2000;1:394-7.
431. Straubhaar B, Krakhenbühl S, Schlienger RG.: The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf.* 2006;29:79-90.
432. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G.: Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2008;14:23-9.
433. Puddu P, Puddu GM, Bastagli L, Massarelli G, Muscari A.: Arch Gerontol Geriatr. Coronary and cerebrovascular atherosclerosis: two aspects of the same disease or two different pathologies? 1995;20:15-22
434. Tenconi MT, Romanelli C, Gigli F, Sottocornola F, Laddomada MS, Roggi C, et al: The relationship between education and risk factors for coronary heart disease. *Eur J Epidemiol.* 1992;8:763-9.

435. Haider SI., Johnell K., Thorslund M., Fastbom J.: Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:643-653.
436. Laroche ML., Plats D., Charmes JP., Merle L.: Relationship between drug-drug interactions and adverse drug effects: a case-control study (abstract). *Drug saf.* 2006;29:911-1010.
437. Tulner LR., Frankfort SV., Gijzen GJ., van Campen JP., Koks CH., Beijnen JH.: Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging.* 2008;25:343-55.
438. van Roon EN., Flikweert S., le Comte M., Langendijk PNJ., Kwee-Zuiderwijk WJM., Smits P., Brouwers JRBJ.: Clinical relevance of drug-drug interactions. A structured assessment procedure. *Drug saf.* 2005;28:1131-9.
439. Pugh MJ., Palmer RF., Parchman ML., Mortensen E., Markides K., Espino DV.: Association of suboptimal prescribing and change in lower extremity physical function over time. *Gerontology.* 2007;53:445-53.
440. Vonbach P., Dubied A., Kräkenbühl S., Beer JH.: Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30:367-74.
441. Van der Sijs H., Aarts J., Vulto A., Berg M.: Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13:138-47.
442. Abookire SA., Teich JM., Sandige H., Paterno MD., Martin MT., Kuperman GJ., et al: Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp.* 2000:2-6.
443. Raschke RA., Gollihare B., Wunderlich TA., Guidry JR., Leibowitz AI., Peirce JC., et al: A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA.* 1998;280:1317-20.

444. Campbell NRC., Hasinoff BB., Stalts H., Rao B., Wong NCW.: Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1992;117:1010–1013.
445. Smith DH., Perrin N., Feldstein A., Yang X., Kuang D., Simon SR., et al: The impact of prescribing safety alerts for elderly persons in an electronic medical record. *Arch Intern Med.* 2006;166:1098-14.
446. Rind DM., Safran C., Phillips RS., Wang Q., Calkins DR., Delbanco TL., et al: Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1994;154:1511-7.
447. Jha AK., Kuperman GJ., Teich JM., Leape L., Shea B., Rittenberg E., et al: Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc.* 1998;5:305-14.
448. Bates DW.: Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ.* 2000;320:788-91.
449. Zermansky AG., Alldred DP., Petty DR., Raynor DK., Freemantle N., Eastaugh J., et al: Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes—randomized controlled trial. *Age Ageing.* 2006;35:586-91.
450. Lipton HL., Bero LA., Bird JA., McPhee SJ.: The impact of clinical pharmacist's consultation on physician's geriatric drug prescribing. *Med Care.* 1992;30:646-58.
451. Bond CA., Raehl CL., Pitterle ME., Franke T.: Health care professional staffing, hospital characteristics, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 1999;19:130 –138.
452. Bond CA., Raehl CL., Franke T.: Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 1999;19:556 –564.
453. Bond CA., Raehl CL., Franke T.: Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy.* 2000;20:609–621.

454. Bond CA., Raehl CL., Franke T.: Medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1023–1036.
455. Bond CA., Raehl CL., Franke T.: Clinical pharmacist staffing in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1489 –1499.
456. Leape LL., Cullen DJ., Clapp MD., Burdick E., Demonaco HJ., Erickson JI., et al: Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267–270.
457. Hanlon JT., Landman PB., Cowan K., Schmader K., Weinberger M., Uttech K., et al: Physician agreement with pharmacist-suggested drug therapy changes for elderly outpatients. *Am Soc Health Sys Pharm*. 1996;53:2735-7.
458. Glassman PA., Belperio P., Simon B., et al: Exposure to automated drug alerts over time: effects on clinicians' knowledge and perceptions. *Med Care*. 2006;44:250 –256.
459. Barrons R.: Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Sys Pharm*. 2004;61:380-5.
460. Chrischilles EA., Fulda TR., Byrns PJ., Winckler SC., Rupp MT., Chui MA.: The role of pharmacy computer systems in preventing medication errors. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42:439-48.
461. Monane M., Matthias DM., Nagle BA., Kelly MA.: Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist and computer. *JAMA*. 1998;280:1249-52.
462. Holland R., Lenaghan E., Harvey I., Smith R., Shepstone L., Lipp A., et al: Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;330:293-295.
463. Isaac T., Weissman JS., Davis RB., Massagli M., Cyrulik A., Sands DZ., et al: Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169:305-11.

464. Grizzle AJ., Mahmood MH., Ko Y., Murphy JE., Armstrong EP., Skrepnek GH., et al: Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care*. 2007;13:573-80.
465. Shah NR., Seger AC., Seger DL., Fiskio JM., Kuperman GJ., Blumenfeld B., et al: Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:5-11.
466. Perkins NA., Murphy JE., Malone DC., Armstrong EP.: Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants. *Ann Pharmacother*. 2006;40:850-5.
467. Jankel CA., Martin BC.: Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:1430-5.
468. Giron MST., Claesson C., Thorslund M., Oke T., Winblad B., Fastbom J.: Drug use patterns in a very elderly population. *Clin Drug Invest*. 1999;17:389-98.
469. McAlister FA., Chen Z., Campbell NRC., Tu K., Duong-Hua M.: Antihypertensive medication prescribing in 27,822 elderly Canadians with diabetes over the past decade. *Diabetes Care*. 2006;29:836-41.
470. Williams D., Bennett K., Feely J.: Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:604–608.
471. Strandberg T., Pitkälä K., Kulp S., Tilvis RS.: Use of cardiovascular drugs by home-dwelling coronary patients aged 75 years and older. A population based cross-sectional survey in Helsinki, Finland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:513–516.
472. Lawlor D., Whincup P., Emberson JR., Rees K., Walker M., Ebrahim S.: The challenge of secondary prevention for coronary heart disease in older patients: Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Fam Pract* 2004;21:582–586.

473. Williams M., Fleg JL., Ades PA., Chaitman BR., Miller NH., Mohiuddin SM., et al: Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients $>$ or $=$ 75 years of age): An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735–1743.
474. Ovbiagele B., Hills NK., Saber JL., Johnston SC.: Secondary-prevention drug prescription in the very elderly after ischemic stroke or TIA. *Neurology*. 2006;66:313-8.
475. Buser MA., Buser PT., Kuster GM., Grize L., Pfisterer M.: Improvements in physical and mental domains of quality of life by anti-ischaemic drug and revascularisation treatment in elderly men and women with chronic angina. *Heart*. 2008;94:1413-8.
476. Moroney J., Tseng CL., Paik MC., Mohr JP., Desmond DW.: Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:824–829.
477. Volpato S., Maraldi C., Blè A., Ranzini M., Atti AR., Dominguez LJ., et al. Prescription of antithrombotic therapy in older patients hospitalized for transient ischemic attack and ischemic stroke: The GIFA Study. *Stroke* 2004;35:913–917.
478. Assessment of the prescription of antidepressant drugs in elderly nursing home patients. A clinical and laboratory follow-up investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:424-431.
479. Ruths S., Straand J., Nygaard HA.: Psychotropic drug use in nursing homes—diagnostic indications and variations between institutions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:523–528.
480. Djernes JK.: Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:372–387.

-
481. Schorr SG., Loonen AJ., Brouwers JR., Taxis K.: A cross-sectional study of prescribing patterns in chronic psychiatric patients living in sheltered housing facilities. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:146-50.
482. Zhou S., Chan E., Li X., Huan M.: Clinical outcomes and management of mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4. *Ther Clin Risk Manage.* 2005;1:3-13.
483. García Benayas E., Barnés MT., García Lacalle C., Bermejo Vicedo T., García Díaz B., De Juana P., et al: Interacción múltiple entre carbamazepina, diltiazem y fenitoína: valoración farmacológica y consecuencias clínicas en un paciente. *Farm Hosp.* 1996;20:119-24.
484. Tirkkonen T., Ryyänen A., Vahlberg T., Irjala K., Klaukka T., Huupponen R., et al: Frequency and clinical relevance of drug interactions with lovastatin and simvastatin. *Drug Saf.* 2008;31:231-40.
485. Are adverse drug reactions in the elderly preventable? *Drug Ther Perspect.* 2000;15:11-3.
486. Avorn J.: Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med.* 2004;164:1957-9
487. Sloane PD., Gruber-Baldini AL., Zimmermann S., et al: Medication undertreatment in assisted living settings. *Arch Intern Med.* 2004;164:2031-7.

8. ANEXOS

8.1. Índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria

DESCRIPCIÓN

- Escala que permite valorar la autonomía de la persona para realizar las actividades básicas e imprescindibles de la vida diaria tales como comer, lavarse, vestirse, arreglarse, trasladarse del sillón o silla de ruedas a la cama, subir y bajar escaleras, etc.
- **Características de recogida:** Puede realizarse autoadministrado, por observación directa, preguntando al paciente o a su cuidador.
- Tiempo estimado de administración: 5 minutos.

ALIMENTACIÓN

10: Independiente Come solo en un tiempo razonable. Es capaz de poder utilizar cubiertos si lo necesita, de cortar el alimento, usar sal, extender mantequilla, etc.

5: Necesita ayuda Necesita ayuda para alguna de las actividades previas.

0: Dependiente. Necesita ser alimentado.

BAÑO

5: Independiente Es capaz de bañarse o ducharse, incluyendo salir o entrar de la bañera y secarse.

0: Dependiente Necesita alguna ayuda.

VESTIRSE

10: Independiente Es capaz de ponerse, quitarse y colgar la ropa, atarse los cordones, abrocharse botones o utilizar cremalleras (o braguero o corsé). Se excluye la utilización de sujetador.

5: Necesita ayuda Necesita ayuda para al menos la mitad del trabajo de estas actividades. Debe de hacerlo en un tiempo razonable.

0: Dependiente

ARREGLARSE

5: Independiente Es capaz de lavarse las manos y cara, peinarse, maquillarse, limpiarse los dientes y afeitarse.

0: Dependiente Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIONES

10: Continente Es capaz de controlar deposiciones. Es capaz de colocarse un supositorio o un enema

5: Incontinencia ocasional. Tiene incontinencia ocasional o requiere ayuda para supositorio o enema.

0: Incontinente

MICCIÓN

10: Continente Es capaz de controlar micción día y noche. Es capaz de cuidar la sonda y cambiar la bolsa de orina

5: Incontinencia ocasional. Tiene incontinencia ocasional o no le da tiempo a llegar al baño o necesita ayuda ocasional para cuidar la sonda uretral.

0: Incontinente

RETRETE

10: Independiente Es capaz de bajarse y subirse la ropa, de no mancharla, sentarse y levantarse de la taza, de usar papel higiénico. Si lo requiere puede apoyarse sobre una barra. Si requiere cuña, debe ser capaz de colocarla, vaciarla y limpiarla.

5: Necesita ayuda Necesita ayuda para guardar el equilibrio, en el manejo de la ropa o en la utilización del papel higiénico.

0: Dependiente

TRASLADARSE desde la cama al sillón o a la silla de ruedas

15: Independiente Es capaz de realizar con seguridad, el traslado del sillón a la cama, tanto con andador o silla de ruedas –levantando reposapiés, cerrando la silla-, conseguir sentarse o tumbarse en la cama, e igualmente volver de la cama al sillón.

10: Mínima ayuda Necesita ayuda mínima para algún paso de esta actividad o ser supervisado física o verbalmente en los distintos pasos

5: Gran ayuda Necesita gran ayuda para levantarse de la cama o para trasladarse al sillón. Puede permanecer sentado sin ayuda.

0: Dependiente

DEAMBULAR

15: Independiente Puede caminar 45 metros sin ayuda o supervisión, espontáneamente o con muletas (no andador). Si utiliza prótesis es capaz de ponérsela y quitársela solo.

10: Necesita ayuda Necesita ayuda o supervisión para caminar 45 metros. Deambula con andador.

5: En silla de ruedas Puede empujar la silla 45 metros y manejarla con soltura (doblar esquinas, girar, maniobrarla por la casa, etc.)

0: Dependiente Camina menos de 45 metros. Si utiliza silla de ruedas debe ser empujada por otra persona.

SUBIR Y BAJAR ESCALERAS

10: Independiente Es capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede usar bastones o muletas o apoyarse en la barandilla.

5: Necesita ayuda Necesita ayuda física o verbal.

0: Dependiente

VALORACIÓN:

La escala se debe realizar para valorar dos situaciones:

- La situación actual del paciente.
- La situación basal, es decir la situación previa al proceso que motiva una consulta

cuando se realiza durante un ingreso o un proceso agudo.

La valoración se realiza según la puntuación de una escala de 0 a 100 (dependencia absoluta e independencia, respectivamente) siendo 90 la puntuación máxima si va en silla de ruedas. Los diferentes tramos de puntuación son interpretados luego con una valoración cualitativa. Han sido propuesta diferentes interpretaciones para una misma puntuación. Por ejemplo un resultado de 70 puede ser interpretado como una dependencia leve o moderada según diferentes publicaciones. Por ello es muy importante que el resultado sea registrado en valores absolutos y no en una escala cualitativa.

Es también de gran utilidad el registro de las puntuaciones parciales de cada actividad, para conocer las deficiencias específicas de cada persona.

Estratificación:

Puntuación	Dependencia
0-20 Total < 20 (0-15)	Total
25-60 Severa 20-35	Grave
65-90 Moderada 40-55	Moderada
95 Leve \geq 60 (60-95)	Leve
100	Independencia

(Extraído de la referencia 12).

8.2. Cuestionario de Pfeiffer:**DESCRIPCIÓN:**

- Fue elaborado específicamente para detectar deterioro cognitivo en pacientes mayores como test de cribado. También puede usarse en analfabetos y personas con deficiencias sensoriales severas. Valora un pequeño número de funciones relativamente básicas (memoria de corto y largo plazo, atención, orientación, información sobre hechos cotidianos, capacidad matemática).
- Es una de las escalas más utilizadas sobre todo en Atención Primaria por su brevedad y facilidad de ejecución. Su administración es rápida, ya que tan solo requiere de unos cinco minutos.
- Población diana: Puede ser administrado a cualquier persona que requiera de una valoración de su capacidad mental.
- Principal limitación: No detecta deterioros leves ni cambios pequeños en la evolución.

Se introduce una corrección según el nivel de escolarización, permitiéndose un error más si no ha recibido educación primaria y un error menos si ha recibido estudios superiores.

1. ¿Qué día es hoy? (día del mes, mes, año)
2. ¿Qué día de la semana es hoy?
3. ¿Dónde estamos ahora?
4. ¿Cuál es su número de teléfono? o... ¿cuál es su dirección? (si no tiene tlf.)
5. ¿Cuántos años tiene?
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento? (día, mes y año)
7. ¿Quién es ahora el presidente del Gobierno?
8. ¿Quién fue el anterior presidente del Gobierno?
9. ¿Cuáles son los 2 apellidos de su madre?
10. Restar de 3 en 3 al número 20 hasta llegar al 0

Puntuación Total.....

VALORACIÓN

- Si las puntuaciones son extremas no surgen dudas. Puntuaciones intermedias son dudosas y precisan confirmación.
- En el caso de pacientes hospitalizados, esta escala debe realizarse en las primeras 72 horas tras el ingreso y al alta del paciente.
- Tiene una sensibilidad próxima al 70% y una especificidad muy alta (95%).
- Para su interpretación se utiliza la siguiente estratificación.

Puntúan los errores, 1 punto por error.

- 0-2 errores: normal
- 3-4 errores: leve deterioro cognitivo
- 5-7 errores: moderado deterioro cognitivo, patológico
- 8-10 errores: importante deterioro cognitivo

Se permite 1 error de más si no ha recibido educación primaria. Se permite 1 error de menos si ha recibido estudios superiores.

(Extraído de la referencia 12).

8.3 Hoja de recogida de datos

NOMBRE: _____ APELLIDOS: _____
 N.H.C.: _____
 SEXO: H / M EDAD: _____ PESO: _____ ALTURA: _____
 NOMBRE DEL MEDICO: _____
 CENTRO DE SALUD: _____

PROBLEMAS DE SALUD:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INSTAURADO:

NOMBRE DEL FARMACO (comercial o DCI , presentación)	POSOLOGIA (ej. 1-0-1, 1/24h, 10 cc./12h...)	TIEMPO INDICADO	
		Fecha inicio	Fecha final
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			

¿Toma usted otros medicamentos?
 ¿Con que frecuencia?

NOMBRE DEL FARMACO (comercial o DCI , presentación)	POSOLOGIA (ej. 1-0-1, 1/24h, 10 cc./12h....)	FRECUENCIA
1.1		
2.1		
3.1		
4.1		
5.1		

FIRMADO:

FECHA: ____ / ____ / ____

EVALUACION FARMACOTERAPEUTICA

8.4 Cuestionario de Zarzuelo modificado

1	MEDICAMENTO																				
	Principio activo																				
2	DOSIS		mg				mg				mg				mg						
Y hablando de este medicamento....																					
3	¿CUÁNDO LO TOMA? (posología)	MA	ME	TA	NO	MA	ME	TA	NO	MA	ME	TA	NO	MA	ME	TA	NO				
4	¿CÓMO LO TOMA? (Vía)	Or	In	Otros			Or	In	Otros			Or	In	Otros			Or	In	Otros		
5	EN RELACIÓN CON LAS COMIDAS, LO TOMA.....	Ant	¿Tiempo?			Ant	¿Tiempo?			Ant	¿Tiempo?			Ant	¿Tiempo?						
		Dur				Dur				Dur				Dur							
		Des	¿Tiempo?			Des	¿Tiempo?			Des	¿Tiempo?			Des	¿Tiempo?						
6	DESDE CUÁNDO APROX.	DÍA	SEM			DÍA	SEM			DÍA	SEM			DÍA	SEM						
		MES	AÑO			MES	AÑO			MES	AÑO			MES	AÑO						
7	TIENE PERÍODOS DE DESCANSO	CONTINUADA				CONTINUADA				CONTINUADA				CONTINUADA							
		INTERMITENTE				INTERMITENTE				INTERMITENTE				INTERMITENTE							
8	¿SE LE OLVIDA TOMARLO ALGUNA VEZ?	SI 1	NO 2	NC 3	SI 1	NO 2	NC 3	SI 1	NO 2	NC 3	SI 1	NO 2	NC 3	SI 1	NO 2	NC 3					
Entonces, hemos quedado que está usted tomando este medicamento ahora, ¿Verdad?																					
9	¿QUIÉN LE MANDÓ EL MEDICAMENTO?	G 1	ES 2	FA 3	AU 4	G 1	ES 2	FA 3	AU 4	G 1	ES 2	FA 3	AU 4	G 1	ES 2	FA 3	AU 4				
10	¿PODRÍA DECIRME PARA QUE SE LO MANDARON O PARA QUÉ LO TOMA?																				
11	¿SABE HASTA CUÁNDO TIENE QUE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?	DI	SEM	ME	DI	SE	ME	DI	SEM	ME	DI	SEM	ME	DI	SEM	ME					
		AÑ	SIEM	NS	AÑ	SIEM	NS	AÑ	SIEM	NS	AÑ	SIEM	NS	AÑ	SIEM	NS					
12	Si es de estrecho margen terapéutico preguntar si le sacan sangre periódicamente para control del medicamento.	SI 1	NO 2	NS 3	SI 1	NO 2	NS 3	SI 1	NO 2	NS 3	SI 1	NO 2	NS 3	SI 1	NO 2	NS 3					
A parte de todo lo que nos ha contado que toma																					
13	¿TOMA USTED ALGUNA PLANTA MEDICINAL? Ej.: Valeriana, Algún tipo de té.....	SI	NO	¿QUE TOMA, COMO Y CUANTAS VECES? (Diario, semanal)																	
14	¿Fuma?	NO	SI	<10	10-20	>20	15	¿TOMA ALGUNA BEBIDA CON ALCOHOL, CERVEZA O SIMILAR?					No	Si	¿Cuantas?:						
Observaciones:																					

8.5 Ejemplo de informe farmacoterapéutico sobre interacciones emitido por el Servicio de Farmacia.



Hospitales Universitarios "Virgen del Rocío"

Tel. 9 5 5 0 1 2 0 9 5

Avda. de Manuel Siurot, s/n 41013 - SEVILLA

Servicio de Farmacia

Fax 9 5 5 0 1 2 0 8 8

AA DR./DRA. GÓMEZ GÓMEZ

Asunto: INFORME TERAPÉUTICO DE INTERACCIONES CON RELEVANCIA CLINICA

Fecha: 12 de marzo de 2006

Estimado/a Dr./Dra. GÓMEZ GÓMEZ

Hemos analizado la historia farmacoterapéutica del paciente:

PEDRO PÉREZ PÉREZ

Le comunicamos que se han encontrado _____4_____ interacciones.

DIGOXINA-HIDROCLOROTIAZIDA

Aumento de la toxicidad de los digitálicos. Puede producirse un incremento de la incidencia de arritmias cardíacas, por un descenso de los niveles plasmáticos de potasio.

Ante esto recomendamos:

Ante cualquier cambio de posología de hidroclorotiazida, y como control temporal se aconseja:

Vigilar los signos de intoxicación digitálica (nauseas, vómitos, arritmias)

Monitorizar niveles de digoxina para ajustar dosis.

Controlar los valores de kaliemia

ENALAPRIL Y METFORMINA

El mecanismo es desconocido, pero se han dado casos de **acidosis láctica** en pacientes con insuficiencia renal y en tratamiento con estos dos fármacos.

Ante estos datos se sugiere:

Si el paciente tiene **insuficiencia renal se debe sustituir Enalapril por otro IECA**, evitando así la posibilidad de interacción y aparición de acidosis láctica.

HIDROCLOROTIAZIDA-METFORMINA/ INSULINA

Posible reducción del efecto hipoglucemiante. Riesgo de hiperglucemia.

Los diuréticos tiazídicos reducen la liberación pancreática de insulina, como consecuencia del efecto hipokalemiante de aquellos. Esta alteración electrolítica conduce a una desensibilización de las membranas de las células beta pancreáticas, y por consiguiente a una reducción de la liberación de insulina

ENALAPRIL- INSULINA

Se han descrito **episodios de hipoglucemia** al asociar tratamiento con IECAS a pacientes diabéticos en tratamiento con Insulina o antidiabéticos orales. Aunque el mecanismo es desconocido, se ha propuesto un aumento de la utilización de la glucosa y de la sensibilidad a la insulina.

Ante esto recomendamos:

La trascendencia clínica no suele ser notable. No obstante, en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de diuréticos tiazídicos, o que presenten un cuadro diabético de cierta intensidad, deberán someterse a un **control periódico de la glucemia** y eventualmente pueden precisar un aumento de la dosis de antidiabéticos o suplementos de potasio, hasta obtener una normokalemia.

Monitorizar glucemias mas estrechamente en los cambios de dosis o tratamiento antihipertensivo (Enalapril, hidroclorotiazida).

Rogamos rellene el siguiente espacio y nos lo remita por FAX: 955012088

Recomendación aceptada: SI NO

En caso de no ser aceptada explíquenos brevemente las razones:

Atentamente,

Serv. Farmacia