

La importancia real de las interacciones

Durante los últimos meses, el tema de las interacciones farmacológicas ha vuelto a resurgir con gran fuerza no sólo dentro de los ambientes científicos sanitarios sino, incluso, en el entorno del público en general.

Sucesos tales como los problemas relacionados con las interacciones asociadas a los antiretrovirales del tipo inhibidor de la proteasa, o las relacionadas con el hipérico, o las más recientemente descritas para varios hipolipemiantes de tipo «estatina», como la cerivastatina o la simvastatina, han catapultado a las interacciones como un elemento de gran actualidad.

Sin embargo, las interacciones constituyen un factor de primer orden en lo que a alteración de la terapéutica se refiere, cuya importancia debería ser valorada de forma permanente y su detección y prevención debería constituir uno de los ejes centrales de la actuación de los farmacéuticos en su ejercicio profesional.

Como es bien sabido, la Farmacoterapia implica el manejo de sustancias de actividad farmacológica probada en condiciones controladas. Sin embargo, el efecto farmacológico es un proceso dinámico que no origina siempre la misma respuesta en todos los casos, dado que existe una amplia variabilidad interindividual e intraindividual, amén de la administración simultánea de otros fármacos, el consumo de alimentos, la existencia de situaciones patológicas o disfunciones orgánicas, la edad, el estado hormonal y el horario de administración, entre otros muchos factores y elementos a considerar.

En concreto, la administración conjunta (o próxima en el tiempo) de dos o más medicamentos implica, de hecho, una complicación importante que afecta a las condiciones de partida del paciente y de su tratamiento farmacológico. Esto se resume en que la irrupción de un segundo medicamento en el tratamiento de un paciente puede producir unos resultados que no se esperan y casi nunca se desean.

CONCEPTO DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Son numerosas las definiciones que se han propuesto y que pueden encontrarse en la literatura científica. Una bien sencilla se formula de la siguiente forma: «Se produce una interacción cuando los efectos de dos o más medicamentos son modificados por otro fármaco o por alimentos, bebidas o productos químicos presentes en el medio ambiente».

Esta definición concuerda con la utilizada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España desde finales de los años setenta, cuando decidió crear una base de datos de interacciones. Según esto, una interacción farmacológica se puede definir (1, 2) como «cualquier alteración, en el sentido que sea, de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo». Actualmente la base de datos del medicamento (3) del Consejo General contiene información acerca de más de 9.100 interacciones.

En la definición indicada caben las interacciones producidas entre dos o más medicamentos, así como aquellas desarrolladas entre un medicamento y productos tan diversos como alimentos, pesticidas o cualquier otra sustancia susceptible de estar en contacto directo con el ser humano (tabaco, alcohol, etc.). Por el contrario, se excluyen del capítulo de interacciones farmacológicas las modificaciones producidas por los medicamentos en los resultados obtenidos en los análisis clínicos (interferencias analíticas), la inactivación de fármacos por procesos físicos y/o químicos previos a su administración (incompatibilidades farmacotécnicas).

Generalmente el resultado de este proceso se traduce en la alteración de la eficacia o del perfil de toxicidad de uno o de los restantes medicamentos implicados, pudiendo resultar peligroso al incrementar la intensidad de los efectos adversos o al reducir su eficacia terapéutica. No obstante, en unas pocas ocasiones el resultado puede ser utilizado con fines terapéuticos, tal como ocurre con el probenecid y los antibióticos betalactámicos, o la asociación de diuréticos con betabloqueantes. Aun así, tales combinaciones no producen los mismos efectos en todos los pacientes e incluso pueden resultar contraproducentes en algunos casos.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES

La frecuencia y las consecuencias clínicas derivadas de la producción de una interacción farmacológica varían notablemente según una amplia diversidad de factores, de los que quizá el más importante sea el entorno clínico del paciente: ambulatorio u hospitalario.

En el ámbito hospitalario es mucho más habitual la polifarmacia que en el ambulatorio. Asimismo, los pa-



cientes hospitalarios se hallan generalmente en condiciones fisiopatológicas mucho más comprometidas que los pacientes ambulatorios, por lo que las consecuencias clínicas de las interacciones son también más importantes, generalmente.

No obstante, el control clínico realizado en un medio hospitalario también suele ser más estrecho que en el ambulatorio, lo que permite detectar, prevenir o paliar los efectos de muchas de las posibles interacciones. Además, la prescripción de medicamentos está más centralizada y, de hecho, en la mayoría de los casos sólo hay un prescriptor.

Como se indicaba anteriormente, es importante tener en cuenta que las interacciones farmacológicas pueden manifestarse de diversas formas, aunque quizá las más evidentes son las que se traducen en manifestaciones tóxicas o patológicas clínicamente constatables. Las que conducen a fracasos terapéuticos son extremadamente difíciles de evidenciar en clínica, incluso a través de estudios epidemiológicos retrospectivos rigurosos. Los estudios prospectivos sólo tienen un carácter orientativo y permiten **prevenir** ciertas interacciones, pero no **constatar** las que se han producido ya.

Sea como fuere, el campo de las interacciones farmacológicas queda claramente inmerso en el capítulo de los efectos adversos, en el sentido que una parte significativa de estos últimos tienen origen en las interacciones farmacológicas.

Hoy ya nadie cuestiona la extremada importancia clínica de los efectos adversos de los medicamentos. Un reciente estudio retrospectivo (4) que cubre el último tercio del siglo XX en Estados Unidos ha analizado la incidencia de los efectos adversos graves o mortales en pacientes hospitalarios asociados a los medicamentos. Los autores del estudio excluyeron los errores en la administración de medicamentos, el incumplimiento terapéutico, las sobredosis, el abuso de medicamentos, los fracasos terapéuticos y las reacciones adversas de origen dudoso.

Los resultados son lamentablemente espectaculares, indicando una incidencia global del 6,7% de los pacientes hospitalizados con efectos adversos graves y del 0,32% para los efectos adversos con desenlace fatal. Esto supone que los efectos adversos de medicamentos se encuentran entre el cuarto y el sexto puesto en el *ranking* de causas de muerte. En términos absolutos anuales esto significa que más de dos millones de pacientes experimentaron reacciones adversas graves a los medicamentos y que más de cien mil murieron por esta causa en Estados Unidos.

Otro estudio (5), no menos interesante que el anterior, ha encontrado que la frecuencia de hospitalizaciones como consecuencia de efectos adversos aso-

ciados específicamente a interacciones farmacológicas varía entre el cero y el 2,8%.

Habida cuenta que con los datos manejados hasta el 20% de las hospitalizaciones asociadas con efectos adversos podrían ser consecuencia de las interacciones farmacológicas, también se ha estudiado (6) en qué medida los tratamientos impuestos a los pacientes a los que se da el alta hospitalaria también incluyen interacciones clínicamente relevantes.

El estudio en cuestión analizó a un grupo de cien pacientes hospitalizados (61 hombres y 39 mujeres), con una media de edad de 62 años y con una duración media de la estancia hospitalaria de 9,2 días. En el momento del alta hospitalaria cada paciente estaba recibiendo una media de 3,5 medicamentos.

La mitad de los pacientes estaban recibiendo tratamientos con potenciales interacciones farmacológicas, de los que un 5% podrían ser clínicamente graves y un 42% moderadas. La frecuencia de interacciones fue mayor cuanto más edad tenían los pacientes.

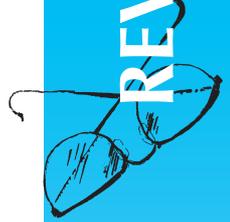
Que las interacciones son un problema clínicamente muy serio es una cuestión que ha sido asumida de forma clara por la industria farmacéutica. En un estudio (7) realizado sobre casi 300 nuevos medicamentos comercializados entre 1987 y 1997, se comprobó un fuerte aumento (casi el doble) de los estudios de interacciones realizados por las propias compañías durante los últimos cinco años del período estudiado.

A pesar de que la relevancia clínica de las interacciones ha sido más o menos contrastada en medios hospitalarios, no ocurre lo mismo en medios ambulatorios, donde abundan las estimaciones teóricas más que los estudios rigurosos (por otra parte, mucho más complicados que en los medios hospitalarios).

Por este motivo, consideramos especialmente ilustrativo un reciente estudio (8) realizado en Suecia, en el que se investigaron las potenciales interacciones farmacológicas en el total de las prescripciones dispensadas en todas las farmacias de Suecia (885) a lo largo de un mes (enero de 1999).

De las 962.013 prescripciones dispensadas por las farmacias suecas en ese mes, 130.765 (13,6%) incluían al menos una interacción potencial. Tras clasificar las interacciones por su importancia clínica, se estableció una frecuencia de:

- Interacciones clínicamente relevantes que pueden modificar el efecto de uno de los fármacos, pero que eran susceptibles ser controladas mediante un ajuste de la dosificación: 8,1% de las prescripciones.
- Interacciones clínicamente relevantes que podrían tener graves consecuencias clínicas, podrían suprimir el efecto de uno de los fármacos o



que la modificación del efecto producido sería difícil de controlar mediante un ajuste de la dosificación: 1,4% del total del prescripciones.

Esto supone que el porcentaje de interacciones clínicamente relevantes detectadas en este estudio se sitúa en torno a un 9,5% del conjunto de prescripciones dispensadas en las farmacias suecas en el período estudiado.

Sin embargo, se ha apuntado una horquilla extremadamente amplia de frecuencias. En este sentido, hay autores (9) que afirman, tras revisar literatura científica que cubre más 370.000 pacientes, que **entre un 2,2 y un 70,3% de los pacientes pueden experimentar potenciales interacciones farmacológicas**. Por lo que se refiere al porcentaje de pacientes que experimenta algún síntoma atribuible a los efectos de una interacción, se cita un valor en torno al 11%.

La extremada diversidad de los resultados registrados en los diferentes estudios manejados reflejan, a su vez, condiciones y pacientes muy diferentes. De ahí que sea fundamental conocer cuáles son los factores que contribuyen a la aparición de interacciones y a las consecuencias clínicas de estas últimas.

FACTORES QUE AFECTAN A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los factores que afectan a la frecuencia y gravedad de las interacciones farmacológicas pueden clasificarse en dos grandes grupos, según estén ligados a la terapéutica o al propio paciente.

Factores terapéuticos

Entre los factores ligados a la terapéutica, los más destacados son el entorno clínico, la actividad farmacológica múltiple de los fármacos empleados, la prescripción múltiple de medicamentos, la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el empleo de alcohol, de tabaco o de sustancias farmacológicas de abuso.

- *Entorno clínico*: El entorno clínico, ambulatorio u hospitalario, resulta determinante; así, el paciente ambulatorio suele estar afectado por un menor número de patologías que, además, suelen ser menos graves, por lo que las interacciones, en caso de producirse, suelen tener repercusiones clínicas menos severas. También utiliza menos medicamentos conjuntamente, con lo que el riesgo de interacciones es menor. Sin embargo, el paciente ambulatorio está menos controlado clínicamente que el hospitalario.

- *Actividad farmacológica*: La actividad farmacológica múltiple de los fármacos empleados determina la capacidad para influir sobre diversos sistemas orgánicos, potenciando así el riesgo de poder interactuar con otros medicamentos. Son numerosos los medicamentos capaces de actuar sobre diversos tipos de receptores biológicos, así como de afectar al funcionamiento de mecanismos orgánicos de absorción, distribución o eliminación de sustancias. Los fármacos que presentan un margen terapéutico más estrecho, así como aquellos que tienen curvas dosis-efecto con pendiente más pronunciada o metabolismo saturable, tienen una mayor tendencia a provocar efectos adversos clínicamente relevantes en el momento de producirse una interacción.
- *Tipo de prescripción*: La prescripción múltiple de medicamentos viene determinada por la frecuente condición de precisar la atención de diversos médicos especialistas, además del médico general o de familia y del farmacéutico. La descoordinación en la prescripción de medicamentos es frecuente en el medio ambulatorio. La automedicación no controlada por el farmacéutico implica un cierto nivel de descontrol clínico, agravado por el hecho de que, con frecuencia, el paciente no identifica a determinados fármacos de uso común (analgésicos, antitérmicos, anestésicos locales, etc.) como medicamentos y, por ello, suele dejar de tomar ciertas medidas de precaución, como es informar a su médico o farmacéutico de tal consumo.
- *Incumplimiento terapéutico*: Cuantificado en diversos estudios entre un 40 y un 60%, en término medio (con amplias variaciones en grupos de pacientes y de tratamientos), el incumplimiento terapéutico se traduce, generalmente, en que el paciente no toma la suficiente cantidad de medicamento. Sin embargo, en ocasiones, puede ocurrir lo contrario, incrementando por sí mismo las dosis empleadas.
- *Administración del fármaco*: Los factores dependientes de la vía y del tiempo de administración determinan la posibilidad de coincidencia de los fármacos o sus efectos y, por consiguiente, de su potencial interacción.
- *Consumo de otros productos*: El empleo de tabaco, de alcohol o de sustancias de abuso supone la aparición de nuevas vías de alteración de las condiciones orgánicas en las que ha de actuar un medicamento dado que, además, podría interactuar directamente con aquellas sustancias.



De todos los factores terapéuticos que afectan a las interacciones, posiblemente el entorno clínico sea uno de los más relevantes. En muchos países, incluyendo a los que disponen de un sistema global de salud pública, se producen importantes desajustes entre el seguimiento médico de los pacientes que pasan del entorno ambulatorio al hospitalario y viceversa. Un estudio (10) realizado en Alemania investigó el riesgo de potenciales interacciones en un conjunto de 169 pacientes que fueron hospitalizados con enfermedad coronaria o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para ello, se analizaron las prescripciones de medicamentos de cada uno en momentos diferentes: hospitalización, alta médica del hospital y tres meses después del alta médica.

Los resultados de este estudio mostraron que el número de medicamentos administrados a cada paciente, así como el número de interacciones clínicamente relevantes, era mayor durante el período de hospitalización que antes de la misma (período pre-admisión), volviendo a descender una vez que el paciente era dado de alta. En cualquier caso, y como era de prever, el número de potenciales interacciones crece exponencialmente con el número de medicamentos administrados a cada paciente.

Concretamente, los porcentajes de pacientes con potenciales interacciones en su tratamiento fueron del 56% antes de su ingreso en el hospital, 60% durante la hospitalización y 61% tres meses después de la salida del hospital. Sin embargo, el número medio de interacciones por paciente fue de 2,8 antes de la hospitalización, 2,7 durante la misma y 2,4 después del alta hospitalaria.

Estos adquieren una especial trascendencia, dado que cerca del 70% de las interacciones detectadas requirieron atención clínica, e incluso hasta un 2% pudieron haber tenido consecuencias mortales para el paciente. Del restante 30%, un 11% no tuvieron importancia clínica significativa e incluso un 19% tuvo consecuencias terapéuticas positivas.

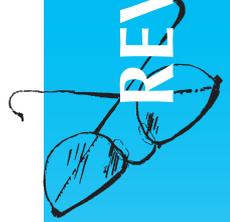
Factores relacionados con el paciente

Los factores ligados a los propios pacientes pueden ser interindividuales e intraindividuales. Entre los primeros cabe citar la edad, la presencia concomitante de obesidad y otras varias enfermedades, y las derivadas de la farmacogenética. Por su parte, entre las variables intraindividuales, las más importantes son las derivadas de la cronofarmacocinética.

Las llamadas constantes farmacocinéticas de los medicamentos son, en realidad, valores promediados, que muchas veces no hacen más que encubrir acusa-

das variaciones interindividuales de diferentes parámetros. Esta extrema variabilidad afecta a un elevado número de medicamentos, incluso en poblaciones homogéneas de pacientes y aun en un mismo paciente (variaciones intraindividuales), según su ciclo fisiológico diario (ritmo circadiano).

- *Edad*: La edad, como parámetro indicativo del grado de madurez funcional o de degeneración orgánica, constituye un aspecto absolutamente determinante en los aspectos farmacocinéticos de las personas. Así, por ejemplo, en la distribución orgánica se aprecian importantes diferencias en los niños con relación a los adultos. Esto se debe a la distinta proporción de agua, especialmente a nivel extracelular (donde se distribuyen de forma mayoritaria los medicamentos). Igualmente, en los niños pequeños el grado de unión a las proteínas plasmáticas es inferior que en los adultos. También en los niños menores de tres años la función renal está limitada, por lo que las interacciones en el ámbito de excreción urinaria pueden ser más problemáticas que en los adultos. Por su parte, los ancianos presentan niveles más bajos de albúmina plasmática, y sus capacidades de aclaramiento renal y hepático están mermadas. Además, el anciano tiene disminuida su capacidad de homeostasis y por ello padece con mayor frecuencia enfermedades crónicas, lo que a su vez induce a la utilización de numerosos medicamentos (polifarmacia) y frecuentemente es un incumplidor del tratamiento por diversos motivos. Todo ello hace que se trate de un individuo especialmente predispuesto a las interacciones.
- *Condición patológica*: Existe un buen número de alteraciones patológicas (quemaduras, hepatitis, insuficiencia cardíaca, etc.) susceptibles de reducir los niveles de albúmina plasmática, incrementando con ello los riesgos de interacción por desplazamiento de los puntos de fijación de ciertos medicamentos a la albúmina. Asimismo, determinados cuadros pueden alterar la capacidad eliminadora del hígado o de los riñones. Los factores que modifican el metabolismo, el consumo de tabaco o de alcohol, el hipotiroidismo o la fibrosis quística pueden incrementar o disminuir el efecto de ciertos fármacos. En esta misma línea, cualquier enfermedad que afecte al equilibrio electrolítico y de fluidos también puede alterar los niveles de litio, pudiendo dar lugar bien a cuadros tóxicos, bien a una pérdida de su eficacia terapéutica antimaníaca.
- *Obesidad*: La obesidad es un estado patológico en sí mismo. Sin embargo, su valoración a parte



de otras condiciones patológicas responde a que presenta el importante agravante, desde la perspectiva de las interacciones, de que las personas obesas presentan volúmenes de distribución y períodos de eliminación de medicamentos mucho mayores. Esto es especialmente relevante en lo que se refiere a los medicamentos más lipofílicos (como son la mayoría de los fármacos empleados en neurología, en psiquiatría y en otras muchas áreas).

- **Farmacogenética:** Muchas de las capacidades metabólicas están condicionadas por factores genéticos, y eso mismo ocurre con la sensibilidad a determinados medicamentos (por déficit o exceso, o por modificaciones moleculares específicas de ciertos tipos de receptores). No obstante, con carácter general, las peculiaridades farmacogenéticas suelen estar referidas a la ausencia o actividad deficiente de una o varias enzimas implicadas en el metabolismo de medicamentos. Las diferencias en el metabolismo de un mismo medicamento por pacientes con determinantes genéticos diversos pueden alcanzar valores capaces de inducir efectos clínicamente diferenciables. Un ejemplo típico de esto último se refiere a la capacidad acetiladora (lenta o rápida) de ciertos fármacos como la isoniazida, que varía extraordinariamente entre diferentes poblaciones y razas (casi el 100% de los egipcios son acetiladores rápidos, mientras que cerca del 100% de la población esquimal está formada por acetiladores lentos). Las características farmacogenéticas pueden provocar que una interacción teóricamente posible pase clínicamente inadvertida o se convierta en un serio problema de salud. En este sentido, por ejemplo, el zumo de pomelo puede inhibir el metabolismo de la terfenadina, pero el riesgo de que tal interacción llegue a provocar problemas cardiotóxicos (arritmias con alargamiento del segmento QT del electrocardiograma), es mínimo para la mayoría de las personas.
- **Cronofarmacocinética:** Las variaciones fisiológicas experimentadas a lo largo del día (niveles séricos de cortisol, entre otros) determinan los llamados ritmos circadianos y pueden alterar significativamente los perfiles de las curvas de niveles plasmáticos de un mismo medicamento administrado en las mismas condiciones (salvo la hora) y en un mismo paciente. Como es obvio, si las diferencias son lo suficientemente acusadas, esto podría determinar variaciones significativas en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos.

Evolución temporal de las interacciones farmacológicas

¿Cuándo es más probable que se produzca una interacción? Los momentos del tratamiento en los que existe un mayor riesgo de que se manifieste una interacción son el comienzo y el final del uso de un medicamento, por lo que supone de cambio radical de las condiciones terapéuticas. Sin embargo, la evolución en el tiempo de una interacción puede variar, como ya se ha indicado, por los factores terapéuticos y personales y, en especial, según la dosis, la vía de administración, la actividad de los metabolitos (los fármacos con metabolitos activos presentan un mayor riesgo de complicaciones de este tipo) y la semivida de eliminación. En este sentido, conviene recordar que algunos medicamentos, como la amiodarona o el etretinato, pueden persistir durante varias semanas (o incluso meses) tras la suspensión del tratamiento.

El mecanismo de la interacción afecta también de forma notable a la evolución de la interacción a lo largo del tiempo. Por ejemplo, los **inhibidores enzimáticos** suelen producir sus efectos de forma rápida y, frecuentemente, conducen al desarrollo de interacciones incluso durante el primer día de tratamiento conjunto (con el otro fármaco, sobre cuyo metabolismo actúa). Por el contrario, los **inductores enzimáticos** suelen requerir entre una y cuatro semanas para provocar interacciones farmacocinéticamente relevantes.

Finalmente, la evolución temporal de las interacciones resulta impredecible en aquellos casos en los que el paciente utiliza los medicamentos «a demanda»; es decir, con una frecuencia y unas dosis variables según sus necesidades (analgésicos, antiinflamatorios, etc.).

INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES

El hecho de que una interacción haya sido descrita en una revista científica no supone que los resultados constituyan una verdad irrefutable o sean generalizables al resto de la población o del grupo farmacológico. La evaluación del grado de representatividad de un caso clínico aislado o de un ensayo clínico sistematizado es una cuestión compleja.

Todo lo que ataña al apartado de efectos adversos de los medicamentos, y las interacciones son una parte de ello, requiere unos sistemas de confirmación científica que están estrechamente limitados por cuestiones éticas. Es moralmente inaceptable realizar estudios cuyo objetivo sea reproducir el daño farmacológico.



gico a un paciente o buscar deliberadamente un fracaso terapéutico.

Sin embargo, existen métodos indirectos que permiten evaluar las situaciones y extraer conclusiones. Entre ellos, quizá los dos métodos más eficaces son:

- *Estudios retrospectivos*: Análisis epidemiológicos cruzados con datos de consumo de medicamentos. Estudios postcomercialización o *postmarketing*, que permiten hacer un seguimiento estrecho y selectivo a los nuevos medicamentos.
- *Estudios prospectivos*: Realizados mediante modelos cinéticos y dinámicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, es muy importante evitar extrapolar directamente los resultados obtenidos en un modelo experimental a los seres humanos. Este tipo de estudios sólo tienen un carácter orientativo.

Desde una perspectiva clínica, son diversos los motivos que pueden dificultar la detección de una interacción:

- Las manifestaciones clínicas de la interacción pueden pasar inadvertidas o ser confundidas con los efectos adversos inducidos por un determinado fármaco.
- La evolución y las consecuencias clínicas pueden ser muy variables, según los medicamentos empleados y las características del paciente en el que se produce la interacción, de acuerdo a los factores antes mencionados.
- No todas las repercusiones clínicas de las interacciones tienen una evolución rápida. El tiempo preciso para que se establezca una interacción o se manifieste puede variar enormemente. Hay casos en los que transcurren varias semanas antes de que haya manifestaciones clínicas observables.
- En ocasiones, las consecuencias clínicas de una interacción sólo se detectan cuando uno de los dos fármacos deja de administrarse al paciente.
- Las dosis empleadas son determinantes en una buena proporción de casos para la aparición y la gravedad de las consecuencias clínicas.

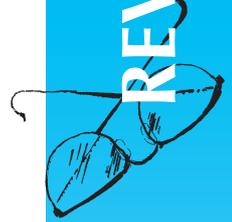
Una especial mención merece la interpretación de la ausencia de datos clínicos, ya que ello no supone que la misma no pueda llegar a producirse. Aunque los nuevos fármacos que actualmente se están autorizando incluyen en su documentación estudios de interacciones (al menos con los grupos de medicamentos potencialmente de mayor riesgo), la ausencia de datos sólo puede ser interpretada como tal, y por tanto debemos abstenernos de extraer conclusiones de esta situación.

- Fármacos antiguos o poco utilizados.
- Fármacos demasiado modernos. Normalmente, hay pocos datos disponibles sobre los medicamentos recién comercializados. Debe tenerse en cuenta que el número de pacientes que han utilizado un medicamento durante la fase previa a su autorización comercial es generalmente pequeño (menos de mil, en muchos casos) y además de unas condiciones muy controladas (lo que reduce el riesgo real de interacciones). Esto ha provocado que algunos medicamentos, como el mibefradilo (1998), tuvieran que ser retirados del mercado poco después de su comercialización debido a la elevada incidencia de interacciones clínicamente importantes.
- Publicación en revistas o libros de circulación restringida (por motivos lingüísticos o editoriales).

¿CÓMO REDUCIR EL RIESGO DE INTERACCIÓN?

La mejor forma de reducir el riesgo de interacciones farmacológicas hasta niveles aceptables es saber reconocer las situaciones potencialmente peligrosas e individualizar los tratamientos. En términos prácticos, pueden sugerirse una serie de medidas capaces reducir la probabilidad de que se produzca una interacción o hacer que las consecuencias de esta última en el caso de que se produzca sea menos relevante desde una perspectiva clínica. Las más importantes son:

- Analizar las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas básicas de los medicamentos utilizados por el paciente. Por ejemplo, cuando se usan fármacos con elevada pendiente de su curva dosis-respuesta o con estrecho intervalo terapéutico, como la fenitoína, el verapamilo o la teofilina, una leve modificación pueden tener grandes consecuencias. Debe considerarse especialmente el carácter inductor (como la rifampicina) o inhibidor enzimático (como la cimetidina) de los medicamentos. Existen diversos grupos farmacológicos (anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, antiepilépticos, xantinas, etc.), que por sus propiedades farmacológicas son susceptibles de producir numerosas interacciones.
- Evitar, en la medida de lo posible, las terapias farmacológicas complejas, utilizando el menor número posible de medicamentos. Debe revisarse con frecuencia la totalidad del tratamiento que sigue el paciente y considerar la posibilidad de suspender medicamentos innecesarios.
- Es importante controlar la utilización de medicamentos recientemente comercializados. En algu-



nos países, los laboratorios comercializadores de especialidades farmacéuticas con nuevos medicamentos (menos de tres años en el mercado) están obligados a incluir ciertos símbolos especiales en el envase exterior para identificar fácilmente tal condición y poner sobreaviso al farmacéutico.

- Conocer el historial farmacológico del paciente, incluidos los fármacos usados en automedicación. Esto constituye un elemento esencial de la **Atención Farmacéutica**.
- Identificar los distintos factores de riesgo de los pacientes, mencionados en epígrafes anteriores. Es especialmente importante para los ancianos y las personas con enfermedades crónicas que impliquen disfunciones orgánicas graves (insuficiencia cardíaca, renal o hepática).
- Individualizar el tratamiento para cada paciente, en especial en lo referido a la dosificación.
- Promocionar la educación farmacológica del paciente, haciendo especial hincapié en la necesidad del control del consumo de medicamentos y los riesgos que implica la pérdida de tal control. Este es uno de los motivos importantes, entre otros muchos, por lo que es sanitariamente imprescindible que la automedicación sólo se produzca con el asesoramiento de un profesional farmacéutico.
- Monitorizar el tratamiento de acuerdo con los medios disponibles. Cuando la respuesta no coincide con la esperada, hay que considerar la posibilidad de que exista una interacción farmacológica. La determinación de los niveles séricos de algunos medicamentos facilita este tipo de seguimiento, aunque su práctica suele estar circunscrita a ámbitos hospitalarios.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA DETECCIÓN Y MANEJO DE INTERACCIONES. SISTEMAS INFORMÁTICOS DE DETECCIÓN

La detección de interacciones y, en general, el control farmacoterapéutico constituyen ejemplos evidentes que ilustran la diferencia existente entre dispensación y suministro de medicamentos.

La capacidad de los médicos y farmacéuticos para detectar y prevenir interacciones farmacológicas, por sí mismos o con ayuda de herramientas informáticas (bases de datos y programas), ha sido evaluada en algunos estudios amplios realizados en estos últimos años, utilizando metodologías diversas de evaluación.

En un amplio trabajo, Wedeman (11) realizó un simulacro creando una serie de perfiles farmacológicos (de 2 a 16 fármacos) a partir de una selección de 16 fármacos. Cada uno de ellos contenía un cierto número de interacciones consideradas clínicamente como moderadamente o muy importantes por *The Drug Therapy Screening System*. Cada perfil farmacológico fue entregado a un conjunto de farmacéuticos, a los que se les dejó una hora para evaluar el perfil de las parejas de medicamentos capaces de producir potencialmente una interacción.

Los resultados obtenidos mostraron que los farmacéuticos detectaron el 66% de las interacciones entre perfiles de dos medicamentos, el 34% de las correspondientes a los perfiles de cuatro medicamentos, el 20% de los de 8 y el 17% de los de 16. Ninguno fue capaz de detectar todas las interacciones existentes en los perfiles de 8 y 16 fármacos.

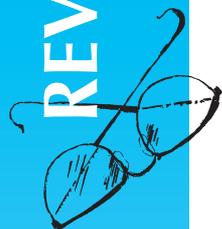
Este estudio no sólo permite comprobar que la capacidad personal de los profesionales es limitada, sino que pudo observarse que los años de actividad profesional y especialmente la formación continuada estaba estrechamente relacionada con la capacidad de detección de interacciones por los farmacéuticos. Entre las conclusiones del estudio mencionado se incluía, obviamente, que el empleo de sistemas informatizados es un elemento muy importante para fortalecer la capacidad de detección de interacciones por los equipos farmacéuticos.

En línea con este tipo de argumentos, se ha evaluado el impacto que ha tenido la progresiva informatización de las oficinas de farmacia sobre la detección de interacciones.

En este sentido, un reciente trabajo realizado por Halkin y colaboradores (12) ha evaluado de forma retrospectiva el efecto de la prescripción y dispensación *on-line* durante tres períodos de seis meses, entre 1998 y 1999, con diferente nivel de informatización de las oficinas de farmacia y de los consultorios médicos de un sistema de seguros sanitarios en Estados Unidos.

En el primer período, el sistema informático sólo estaba disponible en el 40% de las farmacias; en el segundo estaba activo en el 90% de las farmacias y en el 50% de los consultorios médicos, y en el tercero estaban informatizadas el 95% de las farmacias y el 90% de los consultorios médicos.

Los datos ofrecidos por este amplio estudio, que incluye datos sobre 775.000 pacientes, 5.500 médicos y 572 farmacias, indican que la dispensación de prescripciones conteniendo interacciones farmacológicas fue reducida en un 21 y en un 68% en los períodos segundo y tercero, con relación al primero. Curiosamente, aunque sólo un 19-25% de los médicos hicie-



ron prescripciones con interacciones, el 85% de estos últimos repitieron su comportamiento tras ser advertidos de su error.

Con datos como estos últimos se pone de relieve que los sistemas informáticos de ayuda a la prescripción y dispensación de medicamentos constituyen una herramienta de primer orden para prevenir errores en la utilización de medicamentos. Pero ello conduce a una cuestión adicional, como son el establecimiento de criterios científicos sólidos para el desarrollo, configuración, utilización y evaluación de estos sistemas informáticos de ayuda.

Por lo que se refiere a los sistemas informáticos de detección de interacciones, su eficacia y su enorme capacidad de procesado de información (en especial para generar combinaciones y analizarlas de forma muy rápida) ha sido puesta de manifiesto en diversos trabajos. Uno de estos últimos, llevado a cabo por Del Fiol y colaboradores (13), estudió uno de estos programas evaluando mediante un estudio retrospectivo un conjunto de más de 37.000 prescripciones.

El programa fue capaz de detectar más de 10.000 recetas (un 27% del total) que contenían una o más interacciones, de las cuales un 6,4% eran clínicamente muy importantes.

Si importante es detectar interacciones en la práctica clínica habitual, tanto más lo es en situaciones de emergencia médica, en las que la capacidad de reacción está muy limitada. Un trabajo de Longdorf y colaboradores (14) ha evaluado de forma retrospectiva 276 historiales de emergencias médicas, comparado la eficacia de un sistema informático frente a un departamento médico en urgencias y la de un farmacólogo experto en la detección de potenciales interacciones de medicamentos.

Los resultados del estudio indican que el 17% de los pacientes analizados tuvieron interacciones, de las que un 25% fueron calificadas como clínicamente significativas. Los datos de sensibilidad, especificidad, así como los valores predictivos positivos y negativos fueron, respectivamente del 14, 58, 6 y 23% para el Departamento de Urgencias; mientras que los correspondientes valores para el farmacólogo experto fueron del 25, 86, 26 y 85%. Aunque los resultados del farmacólogo fueron estadísticamente mejores que los del departamento de urgencias médicas, se comprobó que la utilización de sistemas informáticos constituye una valiosa ayuda, especialmente considerando la continua incorporación de nuevos medicamentos y la descripción de nuevas interacciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Manual de Interacciones de los medicamentos*. Tercera edición. Madrid, 1989.
2. Cuéllar S, Núñez M, Raposo C. Interacciones de los medicamentos. En: *Plan Nacional de Formación Continua en Farmacología y Farmacoterapia, Módulo 1: Conceptos generales en Farmacología*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 1996, pp. 68-96.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento (BOT). Madrid, junio 2001. <http://www.portalfarma.com>
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279** (15): 1200-5.
5. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993; **9** (1): 51-9.
6. Bonetti PO, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart WH, Wieland T. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; **89** (5): 182-9.
7. Marroum PJ, Uppoor RS, Parmelee T, Ajayi F, Burnett A, Yuan R, Svadjian R, Lesko LJ, Balian JD. In vivo drug-drug interaction studies—a survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68** (3): 280-5.
8. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, *et al*. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001; **323**: 427-8.
9. Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1990; **24**: 982-9.
10. 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** (11): 504-13.
11. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 1999; **56** (15): 1524-9.
12. Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BB. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69** (4): 260-5.
13. Del Fiol G, Rocha BH, Nohama P. Design, implementation and evaluation of a clinical decision support system to prevent adverse drug events. *Stud Health Technol Inform* 2000; **77**: 740-4.
14. 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** (11): 1321-9.