

JOSE NICOLÁS BOADA JUÁREZ, Catedrático de Farmacología de la Universidad de La Laguna en situación de jubilado, Director de la Tesis que lleva por título "Interacciones medicamentosas en el anciano",

CERTIFICA

Que los trabajos de dicha tesis han sido realizados por DOÑA ISABEL ALVAREZ DORTA bajo mi dirección. Así mismo certifica que dicha tesis se halla en condiciones de ser defendida ante el tribunal designado al efecto.

La Laguna, 7 de noviembre de 2015

# **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL ANCIANO**

**DOCTORANDO**

**ISABEL ALVAREZ DORTA**

**DIRECTOR**

**PROFESOR DR JOSE NICOLAS BOADA JUAREZ**



---

## Indice

CAPÍTULO I	
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS .....	6
CAPÍTULO II	
INTERACCIONES: CONSIDERACIONES GENERALES .....	18
CAPÍTULO III	
CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS .....	29
CAPÍTULO IV	
METODOLOGIA PARA EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES . .....	33
CAPÍTULO V	
REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS EN EL ANCIANO .....	42
CAPITULO VI	
MATERIAL Y METODOS. ....	64
CAPITULO VII	
RESULTADOS .....	75
CAPÍTULO VIII	
DISCUSIÓN .....	117
CONCLUSIONES .....	138
BIBLIOGRAFÍA .....	141



**CAPÍTULO I**  
**PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**

Aunque el título de la presente Tesis expresa con claridad su contenido, a efectos descriptivos y analíticos conviene separar los dos niveles que, de manera enlazada, la componen.

En primer lugar, está el problema metodológico del estudio de las interacciones medicamentosas (más que farmacológicas), con la intención de aportar alguna solución de carácter práctico, y, en segundo lugar, está la aplicación de sus resultados a sujetos de edad avanzada.

En relación con el primer punto, en teoría, una interacción se produce cuando la actividad de un fármaco es modificada por la presencia de otro. El análisis general de este fenómeno ocupa un lugar importante en la farmacología experimental y posee, además, una metodología de estudio propia. Conceptos tales como antagonismo, sinergia y agonismo parcial han derivado de tales planteamientos teóricos y han sido refrendados en condiciones experimentales.

No cabe duda de que todos estos conceptos son extrapolables al uso terapéutico de los medicamentos, lo que en teoría significa que sería posible observar este tipo de fenómenos en la práctica clínica. En este sentido, las interacciones que originan una mejora del efecto terapéutico y aquéllas de las que pueden derivarse efectos nocivos son de indudable interés clínico.

Sin embargo, es tal la diferencia entre un órgano aislado bañado por un líquido nutritivo al que se añaden dos o más fármacos - situación comúnmente utilizada en los experimentos farmacológicos - y un ser humano enfermo al que se administra un tratamiento compuesto por varios fármacos con todos sus

excipientes, que la predicción de una interacción tomando como base solamente los supuestos teóricos, puede conducir a conclusiones erróneas. Constatar qué interacciones, y con qué frecuencia, se producen en la práctica clínica, constituye el núcleo de interés del presente trabajo, para cuyo conocimiento existen serias dificultades metodológicas, como se verá enseguida. Es cierto que hay voluminosas fuentes bibliográficas, algunas de ellas casi enciclopédicas (Stockley, 2008; Horn et al, 2010), que ayudan a identificar las interacciones en casos concretos; también se han desarrollado bases de datos electrónicas para el análisis de sospechas de interacciones. A pesar de todo, el problema es complejo, pues como señala un grupo de investigadores del Departamento de Informática Biomédica de la Universidad de Vanderbilt: "La incidencia de interacciones puede oscilar entre un 4.7% y un 8.8 % de pacientes, pero muchas de las bases para su conocimiento omiten interacciones importantes o contienen información desfasada, irrelevante o incluso incorrecta" (Duda et al, 2005).

El problema esencial es que a pesar de la cuantía y valía de la información publicada, existe una importante carencia de datos en relación con el real desarrollo de interacciones con trascendencia clínica, en general, y especialmente en los sujetos de edad. En otras palabras, la mayor parte de la literatura está basada en artículos en los que no se constatan interacciones observadas en la práctica clínica sino en análisis de riesgos de interacciones potenciales. De hecho, existen diferentes publicaciones que ponen de relieve la disociación entre los datos potenciales y los clínicamente relevantes (Aronson, 2004; Janchawee, 2005; Steinman, 2007; Fuhr, 2008). Este último autor incluso se plantea revisar la definición de interacciones clínicamente relevantes, y

sobre todo expone la necesidad de que las características individuales de los pacientes deben desempeñar un papel crucial en la aplicación de los programas computacionales. En efecto, las excesivas generalizaciones pueden conducir a deficiencias terapéuticas serias. Incluso resulta sorprendente la influencia del temor a reacciones adversas por polimedicación en la infraprescripción de medicamentos que a veces resultan necesarios, como han evidenciado Kuijpers et al (2008).

Por lo tanto, existe un déficit de conocimiento en cuanto a la trascendencia clínica real que poseen las denominadas interacciones potenciales. Se trata de un problema difícil de resolver, ya que no es posible someter a los pacientes, por evidentes razones éticas, a ensayos clínicos de interacciones para determinar si los presupuestos teóricos se cumplen. Por otro lado, como ya se ha indicado antes, es importante conocer con cierto detalle el problema, pues tampoco sería ético dejar a los pacientes, especialmente a los ancianos, sin un tratamiento que les puede ser beneficioso.

En gran parte, el problema se debe a la inexistencia de algoritmos validados y plenamente aceptados para imputar una reacción adversa a una interacción entre fármacos, lo cual no deja de ser sorprendente pues para determinar la relación causa:efecto entre un medicamento y una reacción adversa existen una decena de algoritmos, alguno de los cuales, como el de Karch y Lasagna (1977), o el de Naranjo (1981), constituyen la base para la determinación de la causalidad en los sistemas de farmacovigilancia. Desafortunadamente, ninguno de estos algoritmos ha sido diseñado para analizar la posible participación de una interacción en las reacciones adversas notificadas; solamente quien notifica la observación o el técnico que la codifica puede dejar constancia de

sospechar que se trata de una interacción. Es verdad que se han descrito y utilizado algunos algoritmos específicamente desarrollados para determinar el grado de imputabilidad de una interacción en el desarrollo de una determinada reacción adversa, que describiremos más adelante. Sin embargo, tales algoritmos adolecen de algunos problemas que limitan su utilidad. Por ejemplo, o son de utilidad casi exclusiva para interacciones farmacocinéticas o solamente pueden aplicarse a situaciones clínicas en las que han participado solamente dos medicamentos cuando en realidad es bien conocido que el número de fármacos que suele prescribirse a los ancianos es notoriamente elevado. El simple hecho de utilizar un conjunto de fármacos puede servir de base "per se" para el desarrollo de una reacción adversa, la cual puede ser desconocida para cualquiera de los fármacos en cuestión.

Por lo tanto, a la vista de estos problemas metodológicos tenemos la sospecha de que en muchas ocasiones los riesgos derivados de interacciones pueden hallarse sobredimensionados; por el mismo motivo, tenemos la sospecha de que en gran número de casos puede haber riesgos infravalorados. Tratar de corregir la situación necesitaría introducir cambios en los procedimientos habitualmente utilizados, poniendo énfasis en la necesidad de disponer de una base de datos de interacciones "reales" más que potenciales, es decir, de interacciones realmente constatadas en la práctica clínica, lo que permitiría analizar sus características clínico-epidemiológicas y evaluar su causalidad mediante algoritmos específicos, todo ello como pasos previos a su extrapolación a situaciones concretas.

Resolver este problema metodológico es crucial para abordar el segundo aspecto de la Tesis, es decir, las interacciones en el anciano. Asumimos que en los sujetos de edad avanzada, la respuesta a los fármacos puede diferir de la que se observa en los adultos más jóvenes, como veremos en el capítulo correspondiente, y ello puede contribuir al desarrollo de interacciones; y además debe considerarse la influencia de la polimedicación, más frecuente en el anciano. En tal sentido, conviene puntualizar que si bien la polimedicación es un factor contribuyente al desarrollo de interacciones, no es un término que deba intercambiarse con aquél pues existen muchas situaciones clínicas en las que resulta imprescindible hacer uso de polimedicación, si bien guardando las oportunas cautelas.

Es clásico considerar que las edades extremas de la vida constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a los fármacos. En el caso de los niños, sus peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como la sensibilidad de sus tejidos a los agentes exógenos, constituyen una base clara para dicho riesgo. Y en el de los ancianos, tales factores también poseen un peso indudable, pero hay otras circunstancias adicionales que determinan aun un mayor riesgo. Tales factores pueden resumirse del siguiente modo:

- presencia de enfermedades crónicas que requieren tratamientos prolongados, lo cual aumenta la probabilidad de reacciones adversas,
- co-existencia de varias enfermedades que requieren, por lo tanto, diferentes tratamientos, lo cual conduce a la denominada polifarmacia,
- dificultades para cumplir adecuadamente las órdenes médicas,

- deterioro de las funciones orgánicas y psíquicas, a lo que cabe añadir la disminución de la capacidad económica adquisitiva.

Al problema que de por sí representa este mayor riesgo debe añadirse el del envejecimiento general de la población, lo que significa que la utilización de medicamentos en el anciano, si no se realiza de una manera racional, puede implicar un problema socio-sanitario de grandes dimensiones. Para hacernos una idea, en España entre 1992 y 2013, la esperanza de vida al nacimiento de los hombres ha pasado de 73,9 a 80,0 años y la de las mujeres de 81,2 a 85,6 años, según las Tablas de mortalidad que publica el INE. Una tercera parte de las camas hospitalarias están ocupadas por personas de más de 65 años y también una tercera parte del consumo de medicamentos se debe a este grupo poblacional, calculándose que de ellos casi un 85% toma algún medicamento a diario (como promedio 3-4). Éstos y otros datos de fácil acceso definen la existencia de un problema de salud relevante asociado a la edad que es preciso conocer para someterlo a un control adecuado.

Los datos epidemiológicos relacionados con el anciano, publicados en la literatura médica, son cuantiosos y claros. Solo a modo de ejemplo, Linjakumpu et al (2002) observaron en Oulu (Finlandia) que, entre 1991 y 1999, se produjo un incremento de un 10% en el número de sujetos a los que se prescribió algún tipo de medicamento; así mismo la polifarmacia a base de más de cinco medicamentos aumentó desde un 19% a un 25% (debe tenerse en cuenta que Finlandia es uno de los países con una política de medicamentos más avanzada de la Unión Europea).

La situación no es distinta en Estados Unidos. Un boletín de la FDA destinado a los consumidores, se hacía eco de la importancia de poner en marcha medidas de control, como la denominada técnica del “paper-bag”, consistente en pedir a los pacientes que acudieran a la consulta con todos los medicamentos que estuviesen tomando dentro de una bolsa de papel. Tras revisarlos, muchos de los medicamentos eran desechados y otros eran objeto de ajuste de dosis o de cambio en las recomendaciones de utilización (Meadows, 2006).

En España, diversos autores se han ocupado del tema, principalmente en el ámbito de la Atención Primaria.

Concretamente, Calvet et al (2001) indican que el promedio de fármacos tomados por los pacientes es de 4, generando en un 25% de ellos un riesgo potencial de interacciones. Estos resultados son similares en los estudios de Gavilán et al (2006) y Leal et al (2004), lo que lleva a Fernández (2006) a proponer una serie de iniciativas educativas para mejorar la situación.

El límite de medicamentos para considerar a un paciente polimedicado es variable según los distintos grupos de trabajo, aunque cinco medicamentos durante más de tres meses es el número más extendido.

En Canarias, en donde el criterio de polimedicación es de los más laxos a nivel nacional (se considera que un paciente es polimedicado cuando toma 10 o más fármacos), el porcentaje de pacientes polimeditados de más de 65 años es de un 27% a fecha de Octubre de 2015 y el porcentaje de Interacciones relevantes (BOT) respecto al total de los polimeditados está cifrado en un 8% (Datos de Drago AP).

Por consiguiente, tanto desde el punto de vista teórico como del documental, la utilización de medicamentos en el anciano presenta problemas que conviene

conocer lo mejor posible para mejorar la calidad terapéutica en este grupo de edad, sin que ello signifique abandonarles a carencias terapéuticas.

Por lo tanto, para avanzar en el conocimiento de las interacciones con relevancia clínica lo adecuado es disponer de una base de datos clínicos suficientemente cuantiosos de los que no sólo se puedan extraer las interacciones ocurridas sino que, además, su causalidad haya sido evaluada de manera específica. En tal sentido, como se verá en la Sección dedicada a la metodología, existen estudios previos realizados en otros países en los que se han utilizado las bases de datos de los sistemas de farmacovigilancia, razón por la que en este trabajo se decidió pertinente utilizar la única base de reacciones adversas oficialmente reconocida en España, concretamente, la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) en la que están registradas alrededor de 100.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. La utilidad de dicha base, en cuanto a interacciones se refiere, es que dichas notificaciones, antes de ser cargadas, sufren un proceso de codificación por los técnicos del Sistema que, en los casos oportunos, las avalan como "interacciones"; incluso en muchas ocasiones son los propios notificadores quienes sospechan que la reacción adversa comunicada fue debida a una interacción. De esta manera, descargando de FEDRA las reacciones adversas que han sido etiquetadas como interacciones, se puede disponer de un número de casos suficientes de interacciones reales para conocer mejor sus características en relación con la edad, sexo y polimedicación. Un aspecto adicional de un análisis de este tipo es que ofrece la posibilidad de evaluar la "calidad" de la codificación de las reacciones adversas por interacción y, por lo tanto, de la propia herramienta.

La hipótesis del presente trabajo, por consiguiente, es que muchas de las interacciones que se describen como potenciales no llegan a alcanzar significación clínica y, por el contrario, que puede haber otras que aún siéndolo no se detectan por problemas metodológicos. La detección de interacciones infravaloradas requeriría seguramente un mayor contingente de casos; de momento, en la presente Tesis solamente se aborda este aspecto de una manera preliminar.

Una vez planteada la hipótesis, **el objetivo del trabajo fue determinar la utilidad de los datos albergados en la base FEDRA para estudiar las interacciones** registradas en ella, conocer su peso en el conjunto de la base y analizar su prevalencia dentro de ella en el caso de los ancianos así como su relación con la polifarmacia.

Debe advertirse que la base FEDRA, por la manera en que está construida, no permite obtener deducciones epidemiológicas extrapolables a la población, pero la información contenida en ella sí puede resultar de utilidad para mejorar el conocimiento de la relación entre las características de los tres agentes que intervienen en el problema, es decir, los pacientes, los medicamentos y las reacciones adversas.

Sin embargo, como se expondrá en Material y Métodos, tales datos se descargan como tres listados independientes correspondientes a pacientes, reacciones y fármacos. Además, los fármacos implicados están codificados de manera poco operativa, por lo que es necesario identificarlos y recodificarlos según la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC), de la OMS. Ello obliga a re-estructurar todos los datos para conseguir una base subsidiaria

en la que sea posible la explotación estadística, indispensable para los fines previstos. Debe enfatizarse que esta reconversión previa de los datos representa una tarea tediosa y ha constituido un obstáculo de extraordinaria magnitud para conseguir resultados en un plazo de tiempo aceptable, situación bien distinta a la que han podido disfrutar los autores de trabajos realizados en otros países. No menor resulta el problema de identificar los emparejamientos o combinaciones de fármacos más frecuentemente habían sido implicados en las interacciones, asunto del que se dará cumplida cuenta en Material y Métodos.

En resumen, se ha procedido a un análisis sistematizado de las reacciones adversas por interacción acumuladas en la base FEDRA entre enero de 2000 y enero de 2006. Tal análisis abarcó la descripción de los medicamentos implicados, así como de todas las características que configuran las reacciones desde un punto de vista demográfico y epidemiológico (edad de los pacientes, sexo, gravedad de las reacciones, origen de las notificaciones, etc.). Así mismo se hizo un análisis de su distribución por edades y sexos.

Así, los objetivos de la presente Tesis fueron los siguientes:

*A) Objetivos metodológicos:*

1. - Obtener una muestra suficiente y representativa del conjunto de las reacciones adversas codificadas como interacciones registradas en la Base FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia.

2. - Reestructurar los datos descargados para establecer una correlación entre características de los pacientes, medicamentos implicados en la interacción y características de las reacciones adversas notificadas.

3.- Identificar las combinaciones de medicamentos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas por interacciones.

***B) Objetivos descriptivos:***

1.- Comparación de los datos obtenidos en la correlación arriba indicada en cuanto a grupos de edad ( mayores y menores de 65 años) y sexo de los pacientes.

2. Validar las interacciones descritas utilizando alguno de los algoritmos descritos al efecto en la literatura.

***C) Objetivos inferenciales:***

1. - Análisis detallado de las interacciones más frecuentes con la intención de determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables etarias y de sexo.

2.- Comprobar si las reacciones adversas observadas se pueden asociar estadísticamente a una determinada combinación de fármacos.

**CAPÍTULO II**  
**INTERACCIONES: CONSIDERACIONES GENERALES**

A efectos de situar el marco en que se mueve el presente trabajo, a continuación se exponen una serie de conceptos generales sobre las interacciones farmacológicas. Para ello se han utilizado diferentes manuales especializados (Flórez et al, 2014; Brunton et al, 2012; Speroff et al, 1986), así como revisiones cualificadas sobre el tema (Crooks, et al, 1976; McLean y Lecoutter, 2004; Wynne, 2005; Turnheim, 2003 (a y b), 2004; ElDesoky, 2007; Bowie y Slattum, 2007).

Es un hecho bien conocido que dos fármacos pueden interactuar a nivel del receptor originando fenómenos de sinergia o antagonismo. Hay fármacos, por otra parte, capaces de provocar modificaciones en la farmacocinética de otros, determinando un aumento o una disminución de sus efectos. En general, todos estos fenómenos responden a la denominación de interacciones farmacológicas que, en principio, es un término que no implica connotaciones positivas o negativas desde un punto de vista terapéutico. Sin embargo, la costumbre ha hecho que tal expresión se emplee para identificar las reacciones adversas que surgen en clínica como consecuencia de la administración simultánea de dos o más “medicamentos”.

Dada la compleja y heterogénea composición de las especialidades farmacéuticas (no debe olvidarse que los excipientes también desempeñan un papel relevante), es fácil deducir que, en teoría, el número de interacciones adversas medicamentosas es prácticamente ilimitado. De hecho, existe una abultada bibliografía al respecto, lo que contrasta con los escasos datos relativos a su epidemiología y trascendencia clínica reales. En este sentido, hay datos que indican, como se verá más abajo, que el porcentaje de pacientes que realmente experimentan síntomas atribuibles a una interacción es sólo del 11%

del total de interacciones potenciales. Esta discrepancia obedece probablemente a la inexistencia de estudios sistemáticos realizados con una metodología homogénea y específica. En consecuencia, el riesgo real de sufrir una interacción medicamentosa es difícil de establecer, lo que, en cualquier caso, no significa que su control deba descuidarse. Existen observaciones clínicas bien contrastadas, relativas a fármacos concretos, que demuestran la trascendencia de las interacciones y la necesidad de su conocimiento.

No se abordará el estudio de las interacciones que acontecen en el transcurso de la preparación de la medicación para su administración (incompatibilidades farmacéuticas).

## **MECANISMOS DE INTERACCIÓN.**

De acuerdo con el mecanismo farmacológico primariamente responsable, las interacciones pueden clasificarse del siguiente modo:

### *a) De carácter farmacocinético.*

El fármaco desencadenante determina cambios en la absorción, el transporte, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro fármaco.

### *b) De carácter farmacodinámico.*

Se trata de aquellas situaciones en las que las acciones de un fármaco sobre sus tejidos diana causan modificaciones en las acciones de otro fármaco.

### *d) De carácter mixto.*

A pesar de que en la mayoría de las interacciones es posible reconocer un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético preponderante, en un buen número de ellas el mecanismo es mixto, es decir, resultan de la actuación de

más de un cambio farmacocinético, o de alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, conjuntamente.

## **FACTORES QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que tal riesgo es mayor. Al respecto cabe distinguir los siguientes factores favorecedores:

### **Factores dependientes del fármaco**

#### *a) Polifarmacia.*

Aunque luego se tratará con mayor detalle, baste de momento decir que es tal vez una de las circunstancias cuya participación en los mecanismos productores de interacciones ha podido ser mejor caracterizada. Así, se acepta que la incidencia de reacciones adversas aumenta unas 3-4 veces al incrementar de 1 a 6 el número de fármacos prescritos.

#### *b) Uso de fármacos con elevada fracción de fijación a proteínas plasmáticas.*

Aunque, en general, la repercusión clínica de las interacciones por desplazamiento de los fármacos desde su fijación a proteínas parece presentar sólo un interés relativo, existe la posibilidad de que coexistan otros mecanismos adicionales, como la inhibición del metabolismo, lo que puede determinar la aparición de una interacción clínicamente manifiesta.

*c) Uso de fármacos que aceleran o enlentecen el metabolismo de otros.*

A través de este mecanismo se puede originar un acortamiento o una reducción en el efecto de un fármaco o, tal vez, la aparición de metabolitos que, si bien en bajas concentraciones resultan inocuos, al aumentar su producción pueden causar efectos tóxicos. Por otra parte, la inhibición de las enzimas responsables de la metabolización produce el efecto opuesto. Conviene tener presente que estas alteraciones pueden tardar semanas en manifestarse.

*d) Fármacos con una elevada pendiente en su relación dosis respuesta o con estrecho rango terapéutico.*

Cambios exigüos en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos provocan modificaciones importantes en su respuesta farmacológica; por consiguiente, su asociación a otros compuestos debe hacerse cuidadosamente. Entre ellos cabe citar, por ejemplo, el verapamilo, la levodopa, la clorpropamida, los digitálicos, el litio, los aminoglucósidos y el metotrexato.

*e) Fármacos utilizados para controlar procesos de alto riesgo.*

Cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad que se halla bajo tratamiento, mayor será la trascendencia de los cambios que puedan surgir como consecuencia de una interacción farmacológica. En este sentido, las asociaciones en que participen fármacos de reconocida eficacia terapéutica, como opiáceos, digitálicos, antiarrítmicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antidepresivos, neurolépticos, antineoplásicos e inmunosupresores, deben ser cuidadosamente valoradas antes de su prescripción.

*f) Fármacos utilizados en forma profiláctica.*

Es evidente que la pérdida de eficacia terapéutica producida por una eventual interacción puede convertir en vulnerables a pacientes cuyo bienestar depende del uso profiláctico de un fármaco determinado. Un caso especial lo constituye la pérdida de efectos de que pueden ser objeto los anticonceptivos hormonales a causa de una aceleración de su metabolismo por otros fármacos.

**Factores dependientes del paciente.**

*A) Automedicación.*

Antes de prescribir cualquier tratamiento debe investigarse qué medicamentos toma el paciente por su cuenta. Los analgésicos-antitérmicos, los laxantes, los antibióticos y las combinaciones anticatarrales, compuestos a menudo utilizados en autoprescripción, pueden ser causa de interacciones adversas.

*B) Pacientes ancianos.*

Aunque suele insistirse en la mayor vulnerabilidad de los ancianos frente a los efectos nocivos de los fármacos, no parece tratarse de un fenómeno dependiente de la edad per se sino de la fisiopatología misma de los procesos patológicos que padecen, así como de la frecuente concomitancia de varios de ellos. En cualquier caso, los ancianos suelen ser objeto de variadas prescripciones (vasodilatadores cerebrales, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios, psicofármacos), a lo que debe añadirse los errores en el cumplimiento, muchas veces por dificultad en la comprensión de las órdenes médicas. Se trata, por ello, de un grupo de población especialmente expuesto a padecer reacciones adversas e interacciones, asunto que abordamos en la presente Tesis.

*C) Pacientes afectados de enfermedades crónicas de curso inestable o agudas*

Por ejemplo diabetes, hipertensión, arritmias, depresión, epilepsia en el primer caso o insuficiencia cardiaca, anemia grave, crisis asmática en el segundo.

*D) Enfermedad cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico*

Por ejemplo hipofunciones endocrinas, trasplantado o conjuntivopatías.

*E) Insuficiencia renal o hepática graves.*

Al hallarse afectada una de las vías de eliminación de los fármacos, cualquier cambio farmacocinético determinará de inmediato un desajuste de sus niveles plasmáticos.

*F) Enfermedades intercurrentes.*

Exigen la instauración de tratamiento nuevos sobre otros ya existentes, a veces prescritos por médicos diferentes.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS**

### **CLÍNICO.**

#### **Interacciones farmacocinéticas**

Afectan a la absorción, transporte y distribución, biotransformación y excreción.

##### *Absorción*

Las interacciones por alteraciones en la absorción pueden deberse a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos, alterados por el metabolismo intestinal, etc. Así,

los antiácidos constituidos por cationes divalentes o trivalentes forman complejos insolubles con tetraciclinas, sales de hierro y prednisolona; el sucralfato disminuye la absorción de fenitoína; la propantelina, un anticolinérgico, reduce la absorción de paracetamol por retardo del vaciamiento gástrico; la colestiramina, una resina de intercambio aniónica, reduce la absorción de aspirina, fenilbutazona, digoxina y warfarina; la vitamina C aumenta el nivel plasmático de etinilestradiol por interferir en su sulfatación intestinal; las tetraciclinas reducen la eficacia de los anticonceptivos al atacar las bacterias intestinales responsables de la desconjugación del componente estrogénico; la presencia de alimentos disminuye la absorción de buena parte de los antibióticos beta-lactámicos y la de captopril hasta en un 55% aumentando, en cambio, la de griseofulvina y, en un 40% o más, las de propafenona y etretinato.

### *Transporte y distribución*

Los fármacos que poseen una elevada fracción de fijación a las proteínas plasmáticas (más de un 85%), además de un volumen de distribución pequeño, como warfarina, fenitoína, tolbutamida, sulfamidas, salicilatos y valproato, pueden interactuar entre sí y ser desplazados de sus lugares de fijación, ocasionando un aumento de la fracción libre. Sin embargo, a menos que la administración sea en forma de bolo por vía intravenosa, este desplazamiento no tiene trascendencia clínica, ya que el aumento de los niveles libres determina un aumento en la fracción de excreción, reduciéndose la concentración total del fármaco desplazado. De este modo, aunque la fracción libre, como consecuencia de la interacción, sea porcentualmente mayor, en términos absolutos resulta casi igual a la existente antes de la interacción.

Como ya se ha mencionado en otro lugar, la excreción depende, en parte, de la extracción metabólica hepática, por lo que el mecanismo compensatorio indicado será eficaz en tanto que la biodegradación del fármaco esté preservada. Sin embargo, cuando la warfarina (99% de fijación, Vd de 9) interacciona con la fenibutazona, no sólo aumenta su fracción libre sino que su isómero S, activo, se acumula por inhibición de su metabolismo hepático, originando un desajuste en la dosis anticoagulante. Se trataría, por tanto, de una interacción de carácter mixto. Lo mismo cabe decir para la interacción de valproato y fenitoína.

### *Biotransformación*

La biotransformación de los fármacos, como ya se ha señalado, está sujeta a control genético, razón por la que las interacciones dependientes de alteraciones en tales mecanismos muestran una amplia variabilidad interindividual, lo que dificulta su predicción. Existen, a pesar de todo, fármacos bien conocidos por su capacidad inductora o inhibidora del metabolismo hepático. Entre las sustancias implicadas se encuentran fármacos de uso tan común como la cimetidina, la eritromicina y el ciprofloxacino. Por otra parte, resulta de interés el caso de la ciclosporina, compuesto inmunosupresor para el que se viene describiendo un número creciente de agentes inductores e inhibidores; probablemente, la monitorización a la que se somete el ascendente número de trasplantados ha favorecido el conocimiento de tales interacciones. Por último, conviene recordar que el alcohol, la nicotina y algunos pesticidas son inductores enzimáticos, que pueden estar implicados en interacciones que cursan con pérdida del efecto farmacológico.

### *Excreción*

Como se recordará, la secreción tubular de fármacos se realiza a través de dos vías de transporte, una para cationes (de elevada especificidad) y otra para aniones (de menor especificidad). Estos procesos pueden ser el origen de las interacciones cuando dos fármacos utilizan una misma vía. Así, la secreción tubular de digoxina resulta inhibida por quinidina, verapamilo y amiodarona, que duplican incluso sus niveles plasmáticos.

En otras ocasiones, la interacción afecta otras funciones renales. Por ejemplo, la furosemida favorece la reabsorción tubular de litio, produciendo una disminución de su excreción. Por último, la furosemida puede también alterar la eliminación de los antibióticos aminoglucósidos e intensificar su nefrotoxicidad.

### **Interacciones farmacodinámicas.**

Estas interacciones se deben a acciones al nivel de receptores o de segundos mensajeros o de sistemas fisiológicos. Clínicamente se ha observado, por ejemplo, una disminución del efecto antihipertensor de las tiazidas y de los bloqueantes beta debida a los antiinflamatorios no esteroideos por su acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas.

Existen fármacos con acciones aditivas sobre determinados sistemas fisiológicos, cuya administración conjunta puede suponer riesgos para el paciente. Así las sustancias que enlentecen la conducción aurículo-ventricular (como amiodarona, bloqueantes beta, digoxina, verapamilo), que disminuye la contractilidad miocárdica (como bloqueantes beta, verapamilo, diltiazem), que deprimen el SNC (como alcohol, antidepresivos, antipsicóticos, opiáceos), o que afectan la coagulación (como antiagregantes y anticoagulantes) sólo deben

asociarse en condiciones controladas.

Por otro lado, las interacciones pueden deberse a modificaciones de la sensibilidad tisular a uno de los fármacos, como es el caso del incremento de la toxicidad de los digitálicos por el uso de diuréticos eliminadores de potasio. Por último, la interacción puede deberse a una acción marginal, como ocurre con la disminución del efecto antihipertensivo de la clonidina por antidepresivos tricíclicos, causada por un bloqueo alfa postsináptico.

**CAPÍTULO III**  
**CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Desde el punto de vista clínico nuestro interés se centra en conocer los tipos de reacciones adversas que pueden derivarse de una interacción entre fármacos.

En tal sentido, resulta evidente que las clasificaciones ofrecidas por la farmacología experimental no pueden ser aplicadas rígidamente a los problemas clínicos que surgen como consecuencia de la administración conjunta de varios fármacos. Tampoco resulta de aplicación la clasificación de Rawlins y Thompson (1991) habitualmente aceptada para reacciones adversas, al menos en su descripción original.

Un avance en este campo supone la clasificación propuesta por Bergk et al (2004), que se basa a su vez en la de Edwards y Aronson (2000), en la que se distinguen seis clases de reacciones por interacción, las cuales se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Clasificación de Edwards y Aronson.**

Tipo	Características	Opciones de tratamiento	Ejemplos
A: Por aumento (relacionadas con la dosis)	Se relacionan con la acción farmacológica de los fármacos implicados. Graduales o cambios dosis-dependientes indicados por un síntoma subrogado. Tratamiento posible. Mecanismo: farmacocinético o farmacodinámico (efecto aditivo de ambos fármacos sobre una misma diana)	Todas o algunas de las siguientes: reducir la dosis, sustituir o compensarla por un tercer medicamento, o cambiar la vía de administración o separarla	Cimetidina-teofilina Acarbosa-glibenclamida Digoxina-diuréticos eliminadores de K Calcio-digoxina

Tipo	Características	Opciones de tratamiento	Ejemplos
<p>B: (de bizarre) Complejas (no relacionadas con la dosis)</p>	<p>No relacionada con la acción farmacológica. No graduales ni dosis dependientes, no síntomas subrogados Tratamiento imposible. Mecanismo: desconocido o farmacodinámico no dependiente de la dosis o imprevisto</p>	<p>Evitarlas</p>	<p>Sotalol-antidepresivos tricíclicos (prolongación del QT). Paroxetina-hierba de San Juan (síndrome serotoninérgico). Alopurinol-captopril (reacciones de hipersensibilidad)</p>
<p>C: Crónicas (relacionadas con la dosis y con el tiempo)</p>	<p>Dependientes de dosis acumuladas o de tratamientos prolongados</p>	<p>Evitar el uso prolongado</p>	<p>Paracetamol-carbamacepina (hepatotoxicidad)</p>
<p>D: (de “delayed”) Tardías</p>	<p>Generalmente relacionadas con la dosis. Aparecen o se hacen aparentes algún tiempo después de usar la combinación.</p>	<p>Evitar</p>	<p>L-asparaginasa-epipodofilotoxina (leucemia)</p>
<p>E: (de “end of use”) Por supresión del tratamiento</p>	<p>Aparecen tras la supresión del tratamiento como consecuencia de cambios adaptativos por un uso prolongado</p>	<p>Supresión lenta</p>	<p>Beta-bloqueantes-clonidina</p>

Tipo	Características	Opciones de tratamiento	Ejemplos
<p>F: (de "failure") Por falta de efecto.</p>	<p>Acción farmacológica reducida de uno o los dos fármacos. Graduales o cambios dosis-dependientes indicados por un síntoma subrogado. Tratamiento posible. Mecanismo: farmacocinético o farmacodinámico</p>	<p>Aumentar la dosis o cambiar la vía de administración o separarla</p>	<p>Alprazolam-hierba de San Juan. Carbamacepina-teofilina. Levotiroxina-hierro.</p>

Como puede verse, las reacciones alérgicas (las más frecuentes de las reacciones adversas) no se incluyen en ningún grupo, pues su aparición no se asocia a interacciones.

En el presente trabajo se prevé clasificar, en la medida de lo posible, las interacciones descargadas, de acuerdo con estos criterios.

**CAPÍTULO IV**  
**METODOLOGIA PARA EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES .**

Como ya se ha señalado repetidamente, para identificar interacciones es necesario comprobar su existencia en datos previamente registrados, si es que ya han sido descritas, o diagnosticarlas mediante procedimientos clínicos en el caso de que no lo hayan sido. En general, ante la sospecha de una interacción concreta lo más habitual es consultar en primer lugar las bases de datos disponibles. Cuando se trata no de un caso concreto sino de prevenir interacciones potenciales en series de pacientes, la utilización de las bases de datos para construir listas de medicamentos de riesgo o para llevar a cabo determinadas intervenciones puede presentar problemas que es necesario conocer para evitar errores.

En tal sentido, en primer lugar describiremos las bases de datos más frecuentemente utilizadas en la literatura, en segundo lugar indicaremos algunos de los problemas detectados en ellas y en tercer lugar, señalaremos alguna de las maneras de mejorar la situación.

Las bases de datos que aparecen citadas con mayor frecuencia en la literatura para identificar interacciones potenciales son las siguientes:

- BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España
- Hansten and Horn's Drug Interactions, Analysis and Management
- DRUGREAX® System of MICROMEDEX
- Evaluations of Drug Interactions™, de Canadá
- Medical Letter Drug Interactions Programer
- Drug interactions appendix of the British National Formulary,
- Interaction supplement compendium Vidal, de Francia

- Drug Interaction Facts
- Computerised drug interaction surveillance system (van Roon et al, 2005)
- Stockley's Drug Interactions

Se trata de recursos bien documentados y elaborados por equipos de expertos acreditados. Por lo tanto, no puede ponerse en duda la fiabilidad de los datos registrados. En Canarias la información derivada de estas bases se pone en manos del médico en la consulta a través de los sistemas de prescripción electrónica asistida (Drago) que avisan al prescriptor de las interacciones más relevantes desde el punto de vista clínico incorporando un aviso en el momento de la prescripción.

A pesar de todo es interesante conocer las críticas que se han formulado a los trabajos publicados en que se ha utilizado estas bases para prevenir interacciones en la práctica clínica o para identificarlas en los estudios retrospectivos. Conviene indicar que la mayor parte de estos estudios tienen por objeto identificar el uso de medicación inapropiada, sobre todo en los ancianos, y suelen estar originados en áreas de la denominada "atención farmacéutica."

Es de interés citar los resultados del estudio llevado a cabo por Van Roon et al (2005) con datos del "computerised drug interaction surveillance system", de Holanda, en el que los autores, utilizando un procedimiento "evidence-based" para evaluar de manera estructurada las interacciones acumuladas en dicha base, encontraron que un 22% de las combinaciones de fármacos que en primera instancia habían sido implicadas en una interacción, no pudieron ser

confirmadas, y que otro 12% de las combinaciones relacionadas con interacciones no revestía interés clínico. Con tales datos en la mano, dichos autores hubieron de adaptar la generación de alertas del sistema a tales evidencias.

Un comentario que resulta útil en el contexto que estamos analizando procede de Shapiro y Shear, que ya en 1999, señalaban que a pesar del indudable valor de fuentes como el *Medical Letter's Handbook of Adverse Drug Interactions* la generalización que se hace de los datos registrados puede conducir a errores. Particularmente hacen hincapié en que las interacciones farmacocinéticas deberían confirmarse mediante la medición de los niveles plasmáticos de los fármacos implicados.

De valor crucial es el trabajo dado a conocer por Vitry (2006), de Australia. Este autor comparó los datos sobre interacciones contenidos en cuatro bases de datos de frecuente uso en la detección de interacciones. concretamente *Drug interactions appendix of the British National Formulary*, el suplemento de interacciones del compendio Vidal, y, el *Drug Interaction Facts* y el *Micromedex (Drug-Reax) program*. El estudio se centró en las interacciones con trascendencia clínica producidas por 50 combinaciones de fármacos. Un total de 1264 interacciones que cumplieron los criterios de inclusión fueron identificados. Después de eliminar 169 datos duplicados, se incluyeron en el análisis 1095 interacciones. De las interacciones consideradas como relevantes en una base, entre un 14% y un 44% no fueron listadas en los otros. Por otro lado el método para clasificar la gravedad y la calidad de las observaciones varió considerablemente de un programa a otro. Así, los autores se vieron obligados a concluir que " existe una carencia de solidez en la inclusión y

graduación de las interacciones de mayor importancia para 50 fármacos en los compendios farmacológicos examinados, lo que puede significar una carencia de estandarización de la terminología usada para clasificar las interacciones y una carencia de pruebas epidemiológicas sobre las que basar la evaluación de las interacciones con relevancia clínica".

Por lo tanto, parece evidente que el manejo de estas bases debe optimizarse para conseguir el objetivo de mejorar la calidad terapéutica sin dejar a los pacientes sin tratamientos necesarios.

Ya se indicó más arriba que uno de los problemas esenciales en el estudio de las interacciones es que a pesar de la existencia algoritmos específicos para la evaluación de las sospechas de interacciones ninguno de ellos ha sido en los protocolos de los sistemas de farmacovigilancia. Tal vez el más sencillo e interesante es el propuesto por Horn, Hansten y Chan (2007), que se describe a continuación.

Dicho algoritmo tiene la importante limitación de que sólo puede usarse cuando se hallan implicados dos fármacos; ello soslaya la posibilidad de estudiar interacciones producidas por tres o más fármacos. El algoritmo en cuestión supone la existencia de un fármaco precipitante y de otro objeto de la interacción, y sus conclusiones se basan en responder a las siguientes cuestiones:

1. ¿Existen publicaciones "creíbles" de la interacción en cuestión en el ser humano? El término creíble, según aclaran los autores, se refiere a la existencia de casos publicados o ensayos prospectivos que proporcionen pruebas claras de tal interacción.

2. La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco precipitante? La respuesta puede ser afirmativa, negativa o desconocida.
3. La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco objeto? La respuesta puede ser afirmativa, negativa o desconocida o no aplicable.
4. El evento observado es coherente con el curso temporal conocido o razonable de la interacción (comienzo y/o final)?
5. ¿La interacción remite cuando se retira el fármaco precipitante sin cambios en el fármaco objeto?
6. La interacción reaparece cuando el fármaco precipitante es readministrado sin haber retirado el fármaco objeto?
7. ¿Existen causas alternativas para explicar el evento?
8. ¿El fármaco objeto fue detectado en sangre o en otros fluidos en concentraciones coherentes con la interacción propuesta?
9. Se confirmó la interacción por cualquier prueba objetiva coherente con los efectos del fármaco objeto (diferente de las concentraciones indicadas en la cuestión anterior)?
10. La interacción aumentó cuando se aumentó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando ésta se disminuyó?

Las respuestas a todas cuestiones son posteriormente codificadas y valoradas de acuerdo con la tabla que se expone a continuación, obteniendo una suma de puntos cuya magnitud indica la probabilidad de que la interacción haya sido altamente probable (>8), probable (5-8), posible (2-4) y dudosa (<2).

Como ya ha quedado dicho, este procedimiento es de uso exclusivo cuando se utilizan solamente dos fármacos y obtiene sus mejores resultados cuando se supone que la interacción es de naturaleza farmacocinética.

**Tabla 2. Algoritmo de Horn, Hansten y Chan.**

<b>Preguntas</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Desconocido o no aplicable</b>
¿Existen publicaciones “creíbles” de la interacción en cuestión en el ser humano?	+1	-1	0
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco objeto?	+1	-1	0
El evento observado es coherente con el curso temporal conocido o razonable de la interacción (comienzo y/o final)?	+1	-1	0
¿La interacción remite cuando se retira el fármaco precipitante sin cambios en el fármaco objeto?	+1	-2	0
¿La interacción reaparece cuando el fármaco precipitante es readministrado sin haber retirado el fármaco objeto?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas para explicar el evento?	-1	+1	0
¿El fármaco objeto fue detectado en sangre o en otros fluidos en concentraciones coherentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
¿Se confirmó la interacción por cualquier prueba objetiva coherente con los efectos del fármaco objeto (diferente de las concentraciones indicadas en la cuestión anterior)?	+1	0	0
¿La interacción aumentó cuando se aumentó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando ésta se disminuyó?	+1	-1	0

Hemos de señalar que en la presente Tesis se utilizó este algoritmo para evaluar las interacciones detectadas.

Además de este sencillo procedimiento, de evidente facilidad de uso, se han descrito otros de elevada complejidad y dificultosa aplicación práctica, cuya finalidad, más que la de evaluar la causalidad, es la simple detección de interacciones. Así, Thakrar et al (2007), con datos obtenidos de una base de farmacovigilancia han investigado dos modelos estadísticos diferentes, uno *aditivo* y otro *multiplicativo*, aplicándolos a cuatro interacciones conocidas (depresión de la médula ósea por metotrexato-diclofenaco, miopatía por ciclosporina-simvastatina, *torsade des pointes* por ketoconazol-terfenadina y *torsade des pointes* por cisaprida-eritromicina) y a cuatro eventos asociados a combinaciones de las que no existe una evidencia de interacción (*torsade des pointes* por fexofenadina-ketoconazol, depresión de la médula ósea por metotrexato-rofecoxib, miopatía por fluvastatina-ciclosporina y *torsade des pointes* por cisaprida-azitromicina). El modelo aditivo identificó correctamente las cuatro interacciones conocidas y el multiplicativo identificó las dos primeras de las conocidas, no fue significativo para la tercera y fue negativo para la cuarta. Ambos modelos identificaron las cuatro no interacciones. En conclusión los autores señalan que la base de datos de notificaciones espontáneas son un valioso recurso para detectar señales de reacciones adversas producidas por interacciones, y consideran que es más sensible el modelo aditivo.

Otros investigadores han promovido el uso de procedimientos informáticos, semi-robotizados, para conseguir tal información. Probablemente los propuestos por Duda et al (2005) y por Tatonetti et al (2014) son los más interesantes. Según los primeros, los sistemas para detectar la interacción

medicamentosa presentan una baja relación señal/ruido debido a la enorme cantidad de datos clínicos o a la inexacta información que contienen. MEDLINE representa una fuente reconocida de citas que potencialmente podría servir como una valiosa fuente de información sobre interacción medicamentosa, siempre que los artículos específicos puedan ser identificados. En el trabajo realizado por estos autores se evaluó la capacidad de máquinas vectoriales como método para localizar artículos sobre interacciones. Se utilizó un corpus "positivo" y otro "negativo" de fármacos que pudiesen generar interacción utilizando términos MeSH, resúmenes de texto, y palabras clave. El estudio mostró que las técnicas de clasificación automatizada pueden realizar la búsqueda al menos con la misma eficiencia que utilizando los buscadores habituales de MEDLINE.

En el caso de Tatonetti et al (2014), también se utiliza una base de datos de notificaciones espontáneas, semejante a FEDRA, a la que se aplica un procedimiento computacional de cálculos de similitud entre estructuras químicas en 3D de parejas de fármacos conocidos por producir interacciones. Según los autores, el procedimiento posee una elevada fiabilidad. El problema fundamental es su aplicación a la práctica diaria.

Wongpoowarak y Wongpoowarak (2000) también han desarrollado un algoritmo para detectar interacciones en una base de datos mediante el lenguaje SQL (Structure Query Language). Se trata de un procedimiento interesante, pero asume que todas las interacciones contenidas en la base son interacciones reales, lo cual no siempre es cierto.

**CAPÍTULO V**  
**REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS EN EL ANCIANO**

En teoría, las reacciones adversas que afectan más frecuentemente al anciano están relacionadas con los fármacos que con mayor frecuencia se usan para el tratamiento de las enfermedades que muestran una mayor incidencia durante esta etapa de la vida. Tales razones para el uso de determinados fármacos en el anciano, muchas veces necesariamente en combinación, pueden conllevar críticas excesivas en el empleo de la polifarmacia y del potencial desarrollo de interacciones. La literatura existente sobre este tema es cuantiosa, razón por la que aquí presentamos solamente una sinopsis de los datos de mayor interés obtenidos de algunas revisiones especializadas (Routledge et al, 2003; Rozenfeld, 2003; McLean y LeCouteur, 2004; Bowie y Slattum, 2007; Qato et al, 2008).

## ENFERMEDADES EN EL ANCIANO.

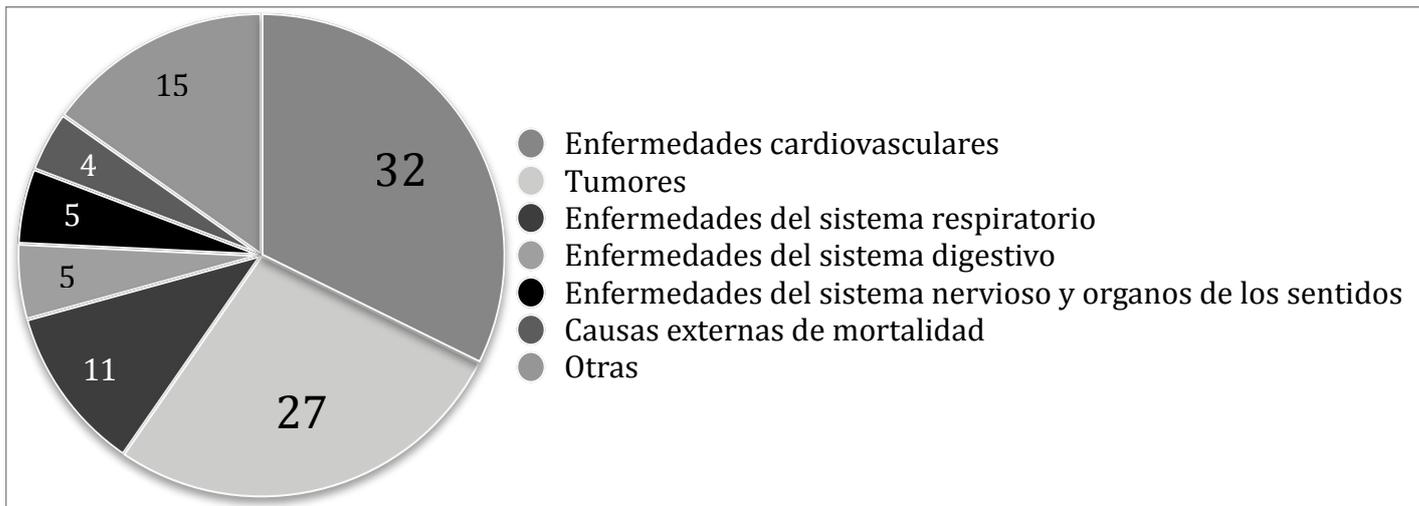
La longevidad acarrea una necesaria acumulación de variados procesos patológicos, los cuales van a demandar el uso de medicamentos pertenecientes a grupos farmacológicos relativamente bien delimitados.

Aunque pueden hallarse ciertas diferencias según los países, por término medio y de acuerdo con la revisión de Vogt (1986), los diagnósticos más frecuentes por encima de los 65 años, afectan a los siguientes órganos o sistemas (con independencia de las neoplasias y de los accidentes):

Diagnósticos ambulatorios	Diagnósticos hospitalarios
Aparato cardiovascular	Isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca congestiva
Sistema músculo-esquelético	Enfermedades cerebrovasculares
Sistema nervioso y órganos de los sentidos	Cataratas

Diagnósticos ambulatorios	Diagnósticos hospitalarios
Aparato respiratorio	Diabetes
Sistema endocrino/nutricional/ metabólico	Enfermedades reumáticas
Aparato digestivo	Neumonía
Sistema génito-urinario	Hipertrofia prostática

Por otra parte, las causas de mortalidad más frecuentes en España según el INE( datos del 2009) son:



## MEDICAMENTOS DE USO MÁS FRECUENTE EN EL ANCIANO

Es lógico, a la vista de estos datos, que los medicamentos más frecuentemente consumidos en los ancianos estén relacionados con estas enfermedades. En efecto, en los ancianos, y siguiendo los datos de las revisiones arriba mencionadas, los grupos farmacológicos de uso más frecuente en los ancianos son los siguientes:

- Antianginosos, antihipertensivos y diuréticos
- Antitrombóticos
- Analgésicos antiinflamatorios
- Sedantes, tranquilizantes, antidepresivos
- Gastrointestinales (antiácidos y laxantes)
- Antidiabéticos
- Antiinfecciosos
- Respiratorio (antitusígenos, broncodilatadores)
- Tópicos

Como puede observarse, entre las enfermedades mencionadas en el apartado anterior hay algunas para las que no se conoce tratamiento farmacológico eficaz (cataratas, hipertrofia prostática, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo). Pero la mayor parte demanda un tratamiento que casi siempre resulta imprescindible. Es importante, pues, hacer hincapié en este hecho ya que es corriente confeccionar listas de medicamentos de uso inapropiado en los ancianos sin considerar la demanda originada por las enfermedades que éstos padecen. En estos casos, la evaluación del cociente beneficio/riesgo tanto de los medicamentos utilizados solos como en combinación es de importancia primordial. Del mismo modo, es igualmente primordial estar apercibidos de las posibles reacciones adversas que con mayor frecuencia pueden provocar estos grupos de medicamentos utilizados en primera línea.

Aunque estos datos pueden representar un promedio aceptable, el hecho de que hayan sido extraídos de la población estadounidense requiere una cierta

cautela a la hora de extrapolarlos a España, ya que puede haber diferencias significativas. Las diferencias se deben sobretodo a que los sistemas sanitarios son distintos. Uno de los estudios directamente relacionados con este tema fue el llevado a cabo por epidemiólogos del Instituto Carlos III en combinación con el Departamento de Medicina Preventiva del País Vasco (Valderrama et al., 1998), en el que se determinó el consumo de medicamentos en la población anciana de Villanueva de los Castillejos (Huelva). Se entrevistaron “todos” los ancianos de la población (362) y los encuestadores tomaron datos del número, tipo y duración de los tratamientos que llevaban a cabo.

Por término medio los ancianos tomaban 2-3 medicamentos diarios. Las frecuencias con que consumían los distintos grupos terapéuticos se resumen en la tabla a continuación:

Tipo de medicamento	Porcentaje de uso
Antihipertensivos	41,8%
Vasodilatadores cerebrales	21,3%
Benzodiacepinas y nuevos hipnóticos	17,4%
AINE	14,5%
Venotónicos y vasodilatadores periféricos	13,8%
Diuréticos	12,5%
Alcalinos y anti-H2	12%
Aspirina (como antiagregante)	11,3%
Antidepresivos	6,6%

Llama la atención el bajo consumo de beta-bloqueantes (1,7%) y de paracetamol (4,7%). Y al propio tiempo resulta sorprendente el elevado consumo de los vasodilatadores cerebrales y el de los venotónicos, dos grupos

farmacológicos para los que no existen pruebas objetivas de su eficacia y sí existen, en cambio, de su capacidad yatrogénica. Además, ninguno de esos dos grupos de medicamentos se encuentran comercializados en USA.

En Canarias la media de principios activos a 31 de Mayo de 2011 en los pacientes crónicos polimedicados (10 o más fármacos) era de 13.26 . (Resultados de la evaluación del programa de polimedicados de la Dirección General de Programas Asistenciales de Canarias).

Usando los datos de dispensación de Farmac Canarias los 10 principios activos de mayor consumo durante el 2014 fueron en orden descendente:

- -Omeprazol
- -Paracetamol
- -Acido Acetil Salicílico
- -Simvastatina
- -Atorvastatina
- -Metformina
- -Ibuprofeno
- -Tramadol
- -Alprazolam
- -Lorazepam

Las interacciones entre medicamentos mas frecuentemente detectadas entre los ancianos polimedicados en Canarias(Datos del programa de atención al paciente crónico polimedicado, Diciembre de 2011 ) fueron:

- -Antidiabéticos + betabloqueantes
- -Sulfonilureas + Antibióticos (fluoroquinolonas, TMP/SMX, claritromicina y fluconazol)

- -AINEs + salicilatos
- -Anticoagulantes orales + AINEs
- -Betadrenérgicos + betabloqueantes
- -Betabloqueantes + diuréticos tiazídicos
- -Benzodiacepina + omeprazol
- -Mirtazapina + ISRS
- -Paracetamol + anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, lamotrigina)
- -Diuréticos + AINES
- -IECA + alopurinol
- -IECA o ARA II + suplementos K o medicamentos que lo aumentan (TMP/SMX o diuréticos ahorradores de K)
- -Digoxina + Amiodarona
- -Digoxina + Verapamilo/Diltiazem
- -Digoxina + Macrólidos (Claritromicina)
- -Fenitoína + Trimetoprim/Sulfametoxazol
- -Bloqueantes de los canales de calcio + Macrólidos (claritromicina o eritromicina)
- -Teofilina + Ciprofloxacino
- -Litio + Diuréticos tiazídicos y de asa o AINE o IECA-ARA II
- -Anticoagulantes orales dicumarínicos + Antibióticos (Antifúngicos azólicos, cotrimoxazol, cefalosporinas, penicilinas, macrólidos, quinolonas)

## REACCIONES ADVERSAS EN EL ANCIANO

Atribuir los síntomas de un anciano a la medicación puede ser dificultoso pero sumamente importante. Este es un listado de síntomas que aunque pueden formar parte del proceso natural de envejecimiento debe de descartarse su relación con algunos de los medicamentos que también pueden causarlos.

TRASTORNOS COGNITIVOS EN GENERAL:
más frecuentes con medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (efecto principal o secundario)
Benzodiazepinas Acción larga y dosis altas / Deprivación Acción larga y tratamiento prolongado.
Antipsicóticos (clorpromacina, clozapina, risperidona)
Antidepresivos: Tricíclicos (amitriptilina)
Antiepilépticos: clásicos (fenitoína o fenobarbital), topiramato, lamotrigina
Corticoides

TRASTORNOS COGNITIVOS AGUDOS (SDRE. CONFUSIONAL):
Antieméticos: metoclopramida
Espasmolíticos: escopolamina
Antiespasmódicos urinarios (antimuscarínicos) para tratamiento vejiga hiperactiva: tolterodina, oxibutinina
Antihistamínicos: H1 (hidroxizina) y H2 (ranitidina)
Opiáceos
Antiparkinsonianos (L-dopa, pergolida)
AINE (salicilatos)
Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas)
Interferón alfa
Metildopa

TRASTORNOS COGNITIVOS CRÓNICOS (DEMENCIA):
Antihipertensivos (metildopa, beta-bloqueantes)
Quimioterapia a largo plazo

**TRASTORNOS COGNITIVOS CRÓNICOS (DEMENCIA):**

Terapia Hormonal sustitutiva a largo plazo

Litio

**CAIDAS**

Depresores del sistema nervioso central: antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, benzodiacepinas u otros hipnóticos

Antihipertensivos

Antidiabéticos

Aminoglucósidos

**DEPRESIÓN**

Antihipertensivos: beta-bloqueantes (con otros grupos –antagonistas del calcio, IECA- no se ha confirmado)

Corticoides

Moduladores estrogénicos (tamoxifeno)

Antiepilépticos (topiramato)

Benzodiazepinas en tto prolongado

**INCONTINENCIA URINARIA Y FECAL**

Antipsicóticos (clorpromacina, haloperidol, o atípicos como clozapina u olanzapina)

Benzodiazepinas

Antidepresivos: tricíclicos, venlafaxina

Antagonistas alfa adrenérgicos (prazosina, doxazosina y terazosina)

Fármacos antidemencia: rivastigmina, donepezilo

**ESTREÑIMIENTO**

Antiácidos (aluminio)

Sales de calcio

Suplementos de hierro

Opiáceos

ESTREÑIMIENTO
Antiespasmódicos urinarios (antimuscarínicos) para el tratamiento de la incontinencia urinaria: oxibutinina, fesoterodina, solifenacina, tolterodina
Antidepresivos tricíclicos

DIARREA
Antineoplásicos (recordar que hay pacientes con antineoplásicos orales en tratamientos prolongados)
Antibióticos: los más frecuentes amoxicilina-clavulánico o eritromicina
Inmunosupresores
Exceso laxantes (lactulosa)
AINE
Ticlopidina
Hipoglucemiantes orales (biguanidas-metformina, tb acarbosa, ezetimibe)
Digoxina (signo de toxicidad)
Colchicina
Excipientes: lactosa

EXTRAPIRAMIDALISMO-PARKINSONISMO
Antipsicóticos (2/3 de los casos); sulpirida (vértigos)
Antagonistas del calcio: flunarizina, cinarizina
Antidepresivos: tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS
Litio
Ácido valproico
Antieméticos y procinéticos: metoclopramida, cleboprida, domperidona

LESIONES CUTÁNEAS
Un gran número de fármacos pueden producirlas. Erupciones exantemáticas, urticarias, las más frecuentes.
Las más graves (síndrome de <b>Stevens-Johnson</b> , Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme)
Antibióticos: cefalosporinas, quinolonas, aminopenicilinas, tetraciclinas, macrólidos

LESIONES CUTÁNEAS
Antifúngicos imidazólicos
Antiepilépticos: fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina
AINE: especialmente oxicams
Alopurinol

## PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL ANCIANO

La OMS describe a las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) entre las 10 primeras causas de muerte en el mundo y señala que la mayor parte de las que ocurren en ancianos podrían llegar a evitarse. La incidencia de RAM en personas mayores ambulatorias es de 50.1 por cada 1.000 personas-año, de las que son mortales el 0.7%, potencialmente mortales el 8.9% y graves el 28.3%.

Existen una serie de factores de riesgo que contribuyen a la aparición de RAM en el anciano: pacientes de edad avanzada (especialmente  $\geq 85$  años), tener > 6 diagnósticos clínicos, un  $\text{ClCr} < 50$  mL/min, un bajo índice de masa corporal, más de 9 medicamentos, más de 12 dosis/día, y haber padecido una reacción adversa previa.

Es obvio que deben adoptarse estrategias para prevenir el desarrollo de reacciones adversas en el anciano y éstas deben contemplar principalmente los medicamentos de mayor uso en esta etapa de la vida, los cuales, en principio, deberían estar incluidos en los arriba mencionados. En tal sentido uno de los instrumentos propuestos por los promotores del denominado “uso racional del medicamento” es la denominada “lista de Beers” (1991). Esta lista,

actualizada por la American Geriatrics Society en 2012, proporciona una serie de medicamentos que pueden formar parte de medicaciones inapropiadas para los ancianos. Los criterios de selección son dos: 1) medicamentos que deben ser evitados en los ancianos porque son ineficaces o porque suponen un riesgo innecesariamente elevado en los ancianos y porque además existen alternativas más seguras, y 2) medicamentos que deben ser evitados en personas mayores cuando se hallen afectas de determinadas enfermedades.

Otra de las herramientas es el listado Priscus cuya principal diferencia es que, si bien no relaciona el fármaco con el diagnóstico del paciente, se comentan los posibles efectos por los que se debe evitar su uso, la alternativa a dichos fármacos inapropiados y las precauciones que deben adoptarse en caso de prescribirlos, lo cual supone una importante ayuda al clínico. En la adaptación de esta lista a nuestro medio ha participado el Centro Autónomo de Farmacovigilancia de Canarias .

**Tabla 3. Lista Priscus.**

Fármaco.	Problema.	Alternativas.	Manejo del fármaco problemático.
Analgésicos y Anti-inflamatorios			
<b>AINES:</b> Indometacina Ketoprofeno Piroxicam Meloxicam Fenilbutazona Etoricoxib	Muy alto riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación que puede ser mortal. <b>Indometacina:</b> Alteraciones del SNC. <b>Fenilbutazona:</b> Discrasias sanguíneas. <b>Etoricoxib:</b> Contraindicaciones cardiovasculares.	Paracetamol. Opioides <sup>1</sup> débiles (Tramadol, codeína). AINES <sup>2</sup> débiles (Ibuprofeno)	Usar en combinación con agentes gastróprotectores (IBP). Vigilancia de manifestaciones de complicaciones gastrointestinales (gastritis, úlcera, hemorragia). Monitorizar función renal. Monitorizar función cardiovascular (tensión arterial, signos de insuficiencia cardíaca congestiva). Duración menor posible del tratamiento. Fenilbutazona: Monitorizar recuento sanguíneo.

Fármaco.	Problema.	Alternativas.	Manejo del fármaco problemático.
<b>Analgesicos opioides:</b> <b>Petidina</b>	Riesgo elevado de confusión y caídas.	Paracetamol. Otros opioides (con riesgo menor de confusión: morfina, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona) <sup>1</sup> .	Vigilancia (función del SNC, caídas, función cardiovascular). Monitorizar función renal. Iniciar tratamiento con las menores dosis posibles y durante el menor tiempo necesario.
<b>Antiarrítmicos</b>			
<b>Flecainida</b>	Mayor número de efectos adversos en general.	Betabloqueantes <sup>3</sup> . Amiodarona <sup>4,5</sup> .	Vigilar la aparición de efectos no deseados sobre el SNC (Vertigo, deterioro cognitivo..etc). Monitorizar función cardiovascular. Vigilar la función renal.
<b>Sotalol</b>	Mismo perfil de problemas que los betabloqueantes.	Betabloqueantes cardioselectivos. Amiodarona <sup>4,5</sup> . Propafenona.	Monitorizar función cardiovascular. Ajuste de dosis según función renal. Vigilar función pulmonar. Comenzar con la mitad o 1/3 de la dosis habitual.
<b>Digoxina<sup>6,7</sup>, metildigoxina</b>	Riesgo de intoxicación. Puede existir una elevada sensibilidad a los glicosidos.	Para FA o taquicardia sinusal: Betabloqueantes <sup>3</sup> . Para insuficiencia cardiaca congestiva: Diureticos, IECA.	Monitorizar función cardiovascular. Ajuste de dosis según función renal. Vigilar dosificación según efecto terapéutico.
<b>Antibióticos</b>			
<b>Nitrofurantoina<sup>8</sup></b> en uso prolongado.	Efectos pulmonares, daño hepático.	Otros antibioticos y medidas no farmacológicas??	Monitorizar la función renal, pulmonar y hepática.
<b>Anticolinérgicos</b>			
<b>Antihistámicos<sup>9</sup>:</b> Hidroxizina Clemastina Clorfeniramina Triprolidina	Efectos anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca...etc) Deterioro cognitivo Prolongación del espacio QT	Antihistamínicos no anticolinérgicos (cetirizina, loratadina <sup>19</sup> , desloratadina)	Vigilar la aparición de efectos anticolinérgicos. Vigilar función del SNC. Vigilar ECG.
<b>Espasmolíticos urinarios<sup>10</sup>.</b> Oxibutinina Tolterodina Solifenacina	Efectos anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, efectos sobre el SNC...) Prolongación del QT.	Trospium. Tratamiento no farmacológico (ejercicios de suelo pélvico, terapia física )	Vigilar la aparición de efectos anticolinérgicos. Vigilar función del SNC. Vigilar ECG.
<b>Antiagregantes plaquetarios</b>			
Ticlopidina <sup>13</sup>	Alteración de recuento sanguíneo.	AAS <sup>11</sup> Clopidogrel <sup>12</sup>	Monitorizar recuento sanguíneo.

Fármaco.	Problema.	Alternativas.	Manejo del fármaco problemático.
Prasugrel	Balance riesgo beneficio desfavorable, especialmente en mayores de 75 años.	AAS <sup>11</sup> Clopidogrel <sup>12</sup>	
<b>Antidepresivos</b>			
<b>Tricíclicos</b> <sup>14</sup> : Amitriptilina <sup>15,20</sup> Doxepina <sup>20</sup> Imipramina <sup>20</sup> Clomipramina Maprotilina Trimipramina	Efectos anticolinérgicos centrales y periféricos (estreñimiento, boca seca, hipotensión ortostática, arritmia cardíaca, discomfort, confusión, delirio...) Deficit cognitivo. Incrementa riesgo de caídas.	ISRS <sup>16,17</sup> (Citalopram <sup>18</sup> , Sertralina) Mirtazapina Tratamiento no farmacológico.	Vigilar la aparición de efectos anticolinérgicos. Vigilar ECG. Vigilar tendencias suicidas. Controlar eficacia si hay riesgo de intoxicación. Empezar con la mitad de la dosis diaria.
<b>ISRS</b> <sup>16,17</sup> : Fluoxetina <sup>21</sup>	Efectos secundarios sobre el SNC (Nauseas, insomnio, mareos, confusión...etc)	Otros ISRS <sup>16,17</sup> (Citalopram <sup>18</sup> , Sertralina) Mirtazapina Tratamiento no farmacológico. Trazodona	
IMAO: Tranilcipromina	Crisis hipertensivas (pudiendo ocasionar hemorragia cerebral), hipertermia maligna.	ISRS <sup>16,17</sup> (no fluoxetina <sup>21</sup> ). Tratamiento no farmacológico.	Vigilar función cardiovascular.

1. *Precaución: Medicamentos que en determinadas condiciones de uso se incluyen en la lista STOPP. Hay riesgo de estreñimiento grave con su uso durante más de dos semanas en aquéllos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes. Usados a largo plazo en la demencia, se asocian a riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo.*
2. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP (Apartado E).*
3. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica riesgo de broncoespasmo. En combinación con verapamilo riesgo de bloqueo cardíaco sintomático.*
4. *Precaución: Medicamentos incluidos en la lista de BEERS. Asociada con problemas del intervalo QT y riesgo de producir "torsades de pontes". Escasa eficacia en ancianos.*
5. *Precaución: Medicamento desaconsejado por la GT AP por su potencial para provocar hipotensión ortostática y aumento del intervalo QT.*
6. *La GT AP recomienda limitar la dosis diaria a 0,125 mg por día.*
7. *La lista STOPP advierte de que dosis superiores a 0,125 mg por día en presencia de insuficiencia renal aumentan el riesgo de intoxicación.*
8. *Medicamento incluido en la lista de BEERS por su potencial para provocar daño renal.*
9. *Medicamentos incluidos en las listas STOPP y de BEERS por su potencial anticolinérgico. El uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina aumenta el riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos. En pacientes con problemas de micción pueden ocasionar una retención de orina.*
10. *Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP: Apartado F.*
11. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP (Apartados A9 y A11 al A14).*
12. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP: Si existe una enfermedad hemorrágica concurrente hay alto riesgo de sangrado.*
13. *Medicamento incluido en la lista de BEERS.: No ha demostrado ser mas eficaz que el AAS en prevención de trombos pero es significativamente mas tóxico. Cuando se administra conjuntamente con anticoagulantes o existen*

*enfermedades de la coagulación puede alargarse el INR, aumentar el tiempo de coagulación o inhibir la agregación plaquetaria mas de lo esperado ocasionando un incremento del riesgo de sangrado.*

14. *Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP: Apartados B1 a B6.*
15. *Medicamento incluido en la lista de BEERS: Su gran potencial anticolinérgico le hace no deseable. Puede producir daño en la función psicomotora con ataxia, síncope y caídas.*
16. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista STOPP. Si existen antecedentes de hiponatremia en los dos meses previos, no iatrogénica, aumenta el riesgo de presentar hiponatremia clínicamente significativa.*
17. *Precaución: Medicamentos que asociados a determinadas condiciones del paciente se incluyen en la lista de BEERS: Si existe SIADH o hiponatremia pueden exacerbar o causar SIADH.*
18. *Precaución: Existe una nota de la AEMPS referente a este medicamento, referencia 19/2011 de fecha 27/10/2011.*
19. *Alternativas también recomendadas por la GT AP.*
20. *Medicamentos desaconsejados por la GT AP.*
21. *Medicamento incluido en la lista de BEERS por el riesgo de producir estimulación excesiva del SNC con alteraciones en el sueño e incremento de la agitación.*

También se han confeccionado otras herramientas para prevenir el uso de medicamentos inapropiados en el anciano, tales como los criterios STOPP-START. Tales criterios resultan más completos que los utilizados en la lista de Beers, pero aún así pueden adolecer de los mismos problemas derivados de la aplicación rígida de la denominada "medicina basada en la evidencia". En cualquier caso, con esta herramienta se intenta la prevención de reacciones adversas en general, es decir, no sólo de interacciones. No está demás presentar aquí sus datos esenciales adaptados a España por Delgado Silveira et al (2014). En general, la mayor parte de las contraindicaciones pertenecen a prácticamente a conocimientos farmacológicos básicos de pregrado y resultan más conocidas para profesionales que han llevado a cabo su formación con el actual programa MIR; por otra parte, muchos de los medicamentos incluidos son de escaso uso en España.

#### **Tabla 4. Criterios STOPP.**

##### *Sección A. Indicación de la medicación*

1. *Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica*
2. *Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida*

3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA, anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco)

### *Sección B. Sistema cardiovascular*

1. Digoxina para la insuficiencia cardiaca con función sistólica ventricular conservada (no hay evidencia clara de su beneficio)
2. Verapamilo o diltiazem en la insuficiencia cardiaca grado iii o iv de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardiaca)
3. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco)
4. Betabloqueantes con bradicardia (< 50 lpm), bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado (riesgo de bloqueo cardiaco completo o asistolia)
5. Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de efectos secundarios que betabloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem)
6. Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea de la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)
7. Diuréticos de asa para los edemas maleolares sin evidencia clínica, bioquímica o radiológica de insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia renal (la elevación de los miembros inferiores o las medias de compresión son generalmente más apropiadas)
8. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (potasio sérico < 3,0 mmol/l), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) o hipercalcemia (calcio sérico corregido > 2,65 mmol/l) significativas o con antecedentes de gota (las tiazidas pueden producir hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y gota)
9. Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión cuando existe incontinencia urinaria (pueden empeorar la incontinencia)
10. Antihipertensivos de acción central (p. ej., metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, guanfacina), salvo que exista intolerancia clara o falta de eficacia de otras clases de antihipertensivos (los antihipertensivos de acción central son generalmente peor tolerados por los mayores que los jóvenes)
11. IECA o ARA-II en pacientes con hiperpotasemia
12. Antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., IECA, ARA-II, amilorida, triamtereno) sin monitorizar el potasio (riesgo de hiperpotasemia grave > 6,0 mmol/l; el potasio sérico debería monitorizarse periódicamente, al menos cada 6 meses)
13. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) en insuficiencia cardiaca grave con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o asociados al tratamiento de la angina de pecho con nitratos (riesgo de colapso cardiovascular)

### *Sección C. Antiagregantes/anticoagulantes*

1. AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día (aumento del riesgo de sangrado sin evidencia de mayor eficacia)
2. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de IBP (riesgo de recurrencia de la úlcera péptica)
3. AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (p. ej., hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágicas, sangrado reciente espontáneo significativo) (alto riesgo de sangrado)
4. AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus, salvo que el paciente tenga un *stent* coronario implantado en los 12 meses previos, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios respecto al clopidogrel en monoterapia)
5. AAS combinada con un antagonista de la vitamina K, un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (el AAS no aporta beneficios)
6. Antiagregante con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios)
7. Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar, mayor evidencia y menores efectos adversos)

8. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante > 6 meses (no se han demostrado beneficios)
9. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de tromboembolismo pulmonar sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante un periodo > 12 meses (no se han demostrado beneficios)
10. AINE en combinación con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave)
11. AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)

### *Sección D. Sistema nervioso central y psicótropos*

1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardíaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades)
2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN)
3. Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazina, promazina, zuclopentixol) con antecedentes de prostatismo o retención urinaria (alto riesgo de retención urinaria)
4. ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente (sodio sérico < 130 mmol/l) (riesgo de precipitar o exacerbar una hiponatremia)
5. Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia)
6. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves)
7. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición)
9. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus)
10. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas)
11. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con antecedentes de bradicardia persistente (< 60 lpm), bloqueo cardíaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardíaca, síncope o lesiones)
12. Fenotiazinas como tratamiento de primera línea, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (las fenotiazinas son sedantes y producen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores, con la excepción de la proclorperazina para el tratamiento de náuseas/vómitos/vértigo, clorpromazina para el hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos)
13. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)
14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)

*Sección E. Sistema renal.* Los siguientes medicamentos son potencialmente inapropiados en personas mayores con enfermedad renal aguda o crónica por debajo de determinados umbrales de TFGe (consultar fichas técnicas de los medicamentos y vademeca locales)

1. Digoxina en tratamiento crónico a dosis superiores a 125 µg/día con TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de intoxicación digitálica si no se monitorizan los niveles plasmáticos)

2. Inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) con TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de sangrado)
3. Inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán) con TFG<sub>e</sub> < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de sangrado)
4. AINE con TFG<sub>e</sub> < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de deterioro de la función renal)
5. Colchicina con TFG<sub>e</sub> < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de toxicidad por colchicina)
6. Metformina con TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (riesgo de acidosis láctica)

### *Sección F. Sistema gastrointestinal*

1. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos)
2. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada o la esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante > 8 semanas (está indicada la disminución previa de la dosis o la retirada)
3. Medicamentos que suelen causar estreñimiento (p. ej., fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos, hierro oral, opioides, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan alternativas que no estriñen (riesgo de exacerbar el estreñimiento)
4. Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día (p. ej., hierro fumarato > 600 mg/día, hierro sulfato > 600 mg/día, hierro gluconato 1.800 mg/día; no hay evidencia de mayor absorción por encima de estas dosis)

### *Sección G. Sistema respiratorio*

1. Teofilina como monoterapia para la EPOC (existen alternativas más seguras y efectivas; riesgo de efectos adversos por el estrecho margen terapéutico)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC moderada-grave (exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides sistémicos; existen alternativas inhaladas más efectivas)
3. Broncodilatadores antimuscarínicos (p. ej., ipratropio, tiotropio) con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (pueden exacerbar el glaucoma) u obstrucción del tracto urinario inferior (pueden causar retención urinaria)
4. Betabloqueantes no cardioselectivos (orales o tópicos para el glaucoma) con antecedentes de asma que precisa tratamiento (aumenta el riesgo de broncoespasmo)
5. Benzodiazepinas con insuficiencia respiratoria aguda o crónica (p. ej. pO<sub>2</sub> < 8,0 kPa ± pCO<sub>2</sub> > 6,5 kPa; riesgo de exacerbación de la insuficiencia respiratoria)

### *Sección H. Sistema musculoesquelético*

1. AINE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de un IBP o un antagonista H<sub>2</sub> (riesgo de reaparición de enfermedad ulcerosa)
2. AINE con hipertensión grave (riesgo de exacerbación de la hipertensión) o con insuficiencia cardiaca grave (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardiaca)
3. AINE a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol (los analgésicos simples son preferibles y normalmente igual de efectivos para el tratamiento del dolor)
4. Corticosteroides a largo plazo (> 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
5. Corticosteroides (salvo inyecciones intraarticulares periódicas para el dolor monoarticular) para la artrosis (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
6. AINE o colchicina a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para los inhibidores de la xantina-oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) (los inhibidores de la xantina-oxidasa son los fármacos profilácticos de primera elección en la gota)
7. Inhibidores selectivos de la COX-2 con enfermedad cardiovascular (aumento del riesgo de infarto de miocardio e ictus)
8. AINE con corticosteroides sin IBP a dosis profiláctica (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)

9. Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas presentes o previas (p. ej., disfagia, esofagitis, gastritis, duodenitis, enfermedad ulcerosa péptica, o hemorragia digestiva alta) (riesgo de reaparición/exacerbación de esofagitis, úlcera esofágica o estenosis esofágica)

### *Sección I. Sistema urogenital*

1. Fármacos antimuscarínicos con demencia o deterioro cognitivo crónico (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (riesgo de exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)

2. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope)

### *Sección J. Sistema endocrino*

1. Sulfonilureas de larga duración de acción (p. ej., glibenclamida, clorpropamida, glimepirida) con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)

2. Tiazolidindionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca)

3. Betabloqueantes en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)

4. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)

5. Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)

6. Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficios fuera de la indicación de hipogonadismo)

### *Sección K. Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores*

1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio)

2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)

3. Vasodilatadores (p. ej., bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, calcioantagonistas, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica; riesgo de síncope, caídas)

4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)

### *Sección L. Analgésicos*

1. Uso de opiodes potentes orales o transdérmicos (morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve (inobservancia de la escala analgésica de la OMS)

2. Uso de opiodes pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave)

3. Opiodes de acción prolongada sin opiodes de acción rápida para el dolor irruptivo (riesgo de persistencia del dolor grave)

### *Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica*

1. Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas/anticolinérgicas (p. ej., antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, ATC, antihistamínicos de primera generación) (riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica)

En sentido opuesto, existe un listado de recomendaciones terapéuticas que probablemente resulta de mayor utilidad. Dicho listado responde a los criterios

START (*Screening Tool to Action the Right Treatment*) y han sido adaptados a España en 2014 por Delgado Silveira et al.

**Tabla 5. Criterios START**

«Salvo que el paciente esté en situación terminal y por tanto necesite un enfoque farmacoterapéutico paliativo, deberían considerarse los siguientes tratamientos cuando se hayan omitido sin una razón clínica clara. Se asume que el prescriptor observará todas las contraindicaciones específicas de estos fármacos antes de recomendarlos en pacientes mayores.»

*Sección A. Sistema cardiovascular*

1. Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica
2. AAS (75-160 mg/día) en presencia de fibrilación auricular crónica cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa están contraindicados
3. Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica
4. Antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica sea habitualmente > 160 mmHg y/o la presión arterial diastólica sea habitualmente > 90 mmHg (> 140 mmHg y > 90 mmHg, respectivamente, si el paciente es diabético)
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años
6. IECA en la insuficiencia cardíaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada
7. Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica
8. Betabloqueantes apropiados (bisoprolol, nebivolol, metoprolol o carvedilol) en la insuficiencia cardíaca sistólica estable

*Sección B. Sistema respiratorio*

1. Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando FEV1 < 50% del valor predicho y existen frecuentes exacerbaciones que requieren corticosteroides orales
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica ( $pO_2 < 8,0$  kPa, 60 mmHg o  $SatO_2 < 89\%$ )

*Sección C. Sistema nervioso central y ojos*

1. Levodopa o un agonista dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundarias
2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes
3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina)
4. Prostaglandinas, prostamida o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto
5. ISRS (ISRN o pregabalina si los ISRS está contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional
6. Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol o rotigotina) para el síndrome de piernas inquietas una vez se han descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave

*Sección D. Sistema gastrointestinal*

1. IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación

2. Suplementos de fibra (p. ej., salvado, ispaghula, metilcelulosa, sterculia) en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento

### *Sección E. Sistema musculoesquelético*

1. Fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante
2. Bifosfonatos y vitamina D y calcio en pacientes que reciben corticosteroides orales a largo plazo
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos)
4. Antirresortivos o anabolizantes óseos (p. ej., bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida, denosumab) en pacientes con osteoporosis conocida cuando no existan contraindicaciones farmacológicas o clínicas para su uso (densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos) y/o antecedentes de fracturas por fragilidad
5. Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia (densidad mineral ósea con T < -1,0 pero no < -2,5 en múltiples puntos)
6. Inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes
7. Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato

### *Sección F. Sistema endocrino*

1. IECA (ARA-II si no se toleran los IECA) en la diabetes con evidencia de enfermedad renal (proteinuria en una tira reactiva o microalbuminuria (> 30 mg/24 h) con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal

### *Sección G. Sistema genitourinario*

1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
2. Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
3. Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática

### *Sección H. Analgésicos*

1. Opiodes potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opiodes de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces
2. Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular

### *Sección I. Vacunas*

1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional
2. Vacuna antineumocócica cada 5 años

Existen otros recursos similares, también recientemente introducidos, algunos de los cuales suponen un avance en la prevención de reacciones adversas. Uno de los de mayor interés es el denominado programa FORTA propuesto por Wehling et al (2008), en Alemania, que clasifica los medicamentos en (A) indispensables, (B) beneficiosos, (C) cuestionables y (D) evitables,

dependiendo de las circunstancias de los pacientes. Aún así, un reciente intento de validación (Kuhn et al, 2014) ha puesto de manifiesto las dificultades para su aplicación sobre todo en la utilización de psicofármacos en el anciano.

**CAPITULO VI**  
**MATERIAL Y METODOS.**

Los datos analizados en el presente trabajo fueron obtenidos de la base FEDRA, constituida por las notificaciones de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia.

De dicha base se extrajeron todas las notificaciones codificadas como interacciones que habían sido cargadas entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2005; y de ellas se obtuvieron las notificaciones codificadas con una causalidad mínima de 6 puntos. Como se detalla en el capítulo precedente, esto significa que los datos corresponden a sospechas de reacciones adversas con una elevada probabilidad de haber sido producidas por interacciones entre dos o más fármacos.

La descarga y la explotación de los datos se hizo tras haber obtenido el pertinente permiso del SEFV.

## **DOCUMENTOS DESCARGADOS**

La antecitada descarga se llevó a cabo en formato EXCEL y estuvo constituida por tres ficheros diferentes e independientes: identificación de casos, identificación de reacciones adversas e identificación de los fármacos causantes.

### **Fichero de identificación de casos**

Los casos obtenidos en la descarga fueron 754. En la hoja de descarga existe un caso por fila, mientras que en 28 columnas se detallan las codificaciones de las variables para cada caso: localización geográfica, número, fechas, tipo de notificación, origen, edad, sexo, desenlace, demanda asistencial, tratamiento, factores coadyuvantes, causalidad, gravedad, conocimiento previo, efecto de la

retirada y causas alternativas. En la figura 1 se presenta una imagen de la hoja de descarga. Es importante resaltar que en esta hoja no se mencionan ni los fármacos sospechosos ni las reacciones producidas.

Figura 1

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC
1	9012	1	18/01/2000	21/01/2000	14/01/2000	1	1	20935	140109 E	C1	22Y	22Y	Y	F	1	0	0	3	6	1	1	1	1	1	1	1	3	4
2	9144	1	23/04/2000	30/04/2000	30/01/2000	1	3	20967	180877 G	G3	50Y	50Y	Y	F	1	0	0	3	6	1	1	1	1	1	1	1	3	4
3	9184	1	01/04/2000	12/04/2000	09/03/2000	2	3	10213	230559 B	J2	70Y	70Y	Y	F	1	0	0	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
4	9237	1	18/01/2000	12/05/2000	14/01/2000	1	1	20935	140109 E	C1	21Y	21Y	Y	F	1	0	0	1	6	1	1	1	1	1	1	1	3	4
5	9528	1	18/09/2000	27/09/2000	16/07/2000	2	3	10452	230559 B	J2	73Y	73Y	Y	M	1	3	5	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
6	9529	1	18/09/2000	27/09/2000	26/08/2000	2	3	10452	230559 B	J2	66Y	66Y	Y	F	1	3	2	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
7	9529	1	18/09/2000	27/09/2000	26/08/2000	2	3	10452	230559 B	J2	66Y	66Y	Y	F	1	3	2	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
8	9608	1	30/10/2000	13/11/2000	20/10/2000	2	3	20218	410917 L	S3	63Y	63Y	Y	F	1	3	3	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
9	10023	1	08/03/2001	14/03/2001	00/03/2001	2	2	21125	410917 L	S3	68Y	68Y	Y	M	3	3	2	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
10	10091	1	11/04/2001	11/04/2001	14/03/2001	2	2	21143	410917 L	S3	64Y	64Y	Y	F	1	3	2	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
11	10102	1	11/04/2001	20/04/2001	20/03/2001	1	2	21082	230503 G	J3	62Y	62Y	Y	M	1	3	2	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
12	10143	8	09/05/2001	10/05/2001	24/12/2000	2	3	20218	410917 L	S3	56Y	56Y	Y	M	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
13	10170	1	15/05/2001	22/05/2001	27/12/2000	1	1	21162	180877 G	G3	64Y	64Y	Y	F	1	3	0	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
14	10176	1	23/05/2001	24/05/2001	04/05/2001	2	2	21163	410917 L	S3	84Y	84Y	Y	F	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
15	10186	1	27/04/2001	28/05/2001	01/03/2001	2	2	21165	290672 G	M3	63Y	63Y	Y	F	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
16	10199	1	30/05/2001	04/06/2001	27/04/2001	2	2	21083	230050 A	J2	78Y	78Y	Y	F	1	3	2	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
17	10232	1	28/05/2001	08/06/2001	12/03/2001	2	2	21180	290672 G	M3	50Y	50Y	Y	F	1	3	6	585	4	6	2	1	1	1	1	1	3	4
18	10240	1	13/06/2001	13/06/2001	05/05/2001	2	3	10452	230559 B	J2	83Y	83Y	Y	M	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
19	10250	1	13/05/2001	26/06/2001	00/04/2001	1	1	10250	210059 D	H1	48Y	48Y	Y	M	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
20	10265	1	20/06/2001	27/06/2001	08/06/2001	1	3	10039	290363 A	M1	64Y	64Y	Y	M	1	2	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
21	10278	1	22/06/2001	29/06/2001	17/03/2001	2	3	10452	230559 B	J2	89Y	89Y	Y	F	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
22	10416	1	09/07/2001	17/07/2001	02/07/2001	2	2	21198	230503 G	J3	83Y	83Y	Y	M	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
23	10519	1	20/06/2001	11/09/2001	00/00/2001	1	3	21224	290672 G	M3	73Y	73Y	Y	M	1	0	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
24	10719	1	28/11/2001	05/12/2001	28/11/2001	2	2	21275	290672 G	M3	75Y	75Y	Y	F	3	0	2	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
25	10732	1	05/12/2001	13/12/2001	00/09/2001	2	2	21280	290672 G	M3	51Y	51Y	Y	F	1	3	0	2	39	3	6	2	1	1	1	1	3	4
26	10965	1	08/02/2002	11/02/2002	04/02/2002	2	2	21311	410917 L	S3	82Y	82Y	Y	F	1	3	0	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
27	10999	1	15/02/2002	22/02/2002	17/01/2002	1	3	21315	40293 A	A1	53Y	53Y	Y	F	1	0	0	4	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
28	11006	1	20/02/2002	25/02/2002	20/02/2002	1	3	21071	140214 H	C3	51Y	51Y	Y	M	1	2	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
29	11271	1	29/05/2002	29/05/2002	17/05/2002	1	1	21357	40139 F	A3	79Y	79Y	Y	F	1	0	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4
30	11273	1	28/05/2002	29/05/2002	06/05/2002	2	3	21138	410917 L	S3	28Y	28Y	Y	F	1	3	0	3	6	2	1	1	1	1	1	1	3	4

## **Fichero de fármacos**

En este caso, la hoja de descarga muestra en cada fila un fármaco y en las columnas se recogen las codificaciones de los centros, de los casos, del grado de sospecha, el CNE, la especialidad, el grupo terapéutico según la ATC y la indicación clínica. La explotación de esta hoja entrañó una extraordinaria dificultad y consumo de tiempo debido a que el nombre de la especialidad solamente se registró en 849 de los 2955 medicamentos implicados, al igual que el código ATC; por otro lado, las especialidades fueron descritas por el código nacional solamente en 1838 de 2954 casos. Tampoco las indicaciones terapéuticas fueron cumplimentadas en todos los casos. Todo esto obligó a llevar a cabo un trabajo extra para identificar los principios activos, a lo que ha de añadirse la dificultad de trasponer manualmente las filas a columnas para asignar a cada caso de la hoja arriba mencionada los fármacos que le correspondían.

En la figura 2 se muestra una imagen de la hoja formato XLS con la descarga original desde FEDRA.



## Fichero de reacciones adversas

En esta hoja, en cada fila se recogen las RAM registradas y en las columnas los datos de identificación de los pacientes, el origen de la notificación, las fechas de inicio y terminación de la RAM, el órgano afectado, el código de la reacción y la reacción en sí misma. Cabe señalar que se registraron 1309 RAM. En esta hoja, sin embargo, no hay mención alguna a los fármacos que las produjeron, lo cual hizo necesaria la trasposición de filas y columnas para poder cruzar los datos con las dos hojas anteriores

En la figura 3 puede observarse una imagen de esta hoja.

Figura 3

LOC	Nº ID	REACCION1	REACCION2	REACCION3	REACCION4	REACCION5	REACCION6	REACCION7	REACCION8	REACCION9	REACCION19	REA
1	1	9012 MENSTRUACION,	GASTROENTERITIS									
4	1	9144 CONFUSION										
5	1	9184 HEMORRAGIA GI										
6	1	9237 MENSTRUACION,	TRASTORNO									
7	1	9528 HEMORRAGIA GI										
8	1	9529 HEMORRAGIA GI										
9	1	9608 INSUFICIENCIA C	BLOQUEO A-V									
10	1	10023 RABDOMIOLISIS										
11	1	10091 RABDOMIOLISIS	HEPATITIS	MIALGIA								
12	1	10102 RABDOMIOLISIS										
13	1	10143 RABDOMIOLISIS										
14	1	10170 RABDOMIOLISIS										
15	1	10176 RABDOMIOLISIS										
16	1	10186 RABDOMIOLISIS	MIALGIA									
17	1	10199 COLITIS HEMORR	MEGACOLON ADQUIRIDO									
18	1	10232 RABDOMIOLISIS	FUNCION RENAL ALTERADA									
19	1	10240 ASTENIA	DIARREA	PESO, PERDIDA	VOMITOS	NIVELES DE FARMACO AUMENTADOS						
20	1	10250 RABDOMIOLISIS	MIALGIA									
21	1	10265 HIPOTENSION	BRADICARDIA	MAREO	DIARREA							
22	1	10278 VOMITOS	ASTENIA	NIVELES DE FARMACO AUMENTADOS								
23	1	10416 RABDOMIOLISIS										
24	1	10519 PROTROMBINA AUMENTADA										
25	1	10719 INFECCION TUBERCULOSA										
26	1	10732 INFECCION BACTERIANA										
27	1	10965 HEMATOMA	INSUFICIENCIA CIRCULATORIA									
28	1	10999 HIPERTENSION	TAQUICARDIA									
29	1	11006 SINCOPE										
30	1	11271 HIPOGLUCEMIA										

## MÉTODO PARA LA EXPLOTACIÓN DE LOS DATOS

Es evidente que la explotación global de los datos requiere el cruce de las tres hojas antedichas, es decir, una misma fila debe contener los datos del paciente, de los fármacos que le fueron administrados y de las reacciones adversas producidas. Esto supuso, en primer lugar, reestructurar las hojas de fármacos y reacciones adversas para acomodarlas a las de los pacientes. Y además,

supuso identificar los principios activos y codificarlos en lenguaje ATC. Todos estos cambios tuvieron que hacerse manualmente, lo cual, dada la cuantiosa entrada de datos, implicó un trabajo tedioso y entrañó un enorme consumo de tiempo. Esto significó la necesidad de incorporar a los 754 casos nada menos que los 2954 fármacos y las 1309 reacciones adversas que estaban dispersos en hojas independientes.

En segundo lugar fue necesario conocer las combinaciones de fármacos que habían sido implicados de manera más frecuente en las reacciones registradas. Ello tenía una extraordinaria dificultad debido a que los fármacos implicados se hallaban en cualquiera de las columnas destinadas a ello. Por ejemplo, en la asociación cerivastatina/gemfibrozil, cerivastatina puede estar en la primera o en la segunda o en cualquiera de las columna subsiguientes; lo mismo ocurría con gemfibrozil. Por lo tanto, los recursos habituales de EXCEL, es decir, los filtros, no resultaban útiles. El problema a resolver, por lo tanto, fue buscar un procedimiento para identificar las combinaciones de fármacos más frecuentes, estuvieran ubicados en la columna que fuese. Para resolverlo se utilizó el siguiente procedimiento.

En primer lugar, una vez, colocados los principios activos administrados a cada paciente en celdas contiguas en sentido horizontal, se asignó un valor numérico diferente a cada principio activo, y se sustituyó el nombre del principio activo por dicho valor. A continuación se abrieron columnas para albergar la suma de los valores contenidos en las celdillas de cada fila. Dado que el número mayor de fármacos administrados a los pacientes fue de ocho, el número de sumas fue 28, es decir, es el número de combinaciones sin repetición de ocho elementos, tomados de dos en dos. Aplicando la propiedad

conmutativa de la suma, la posición de cada sumando resulta indiferente, por lo que a partir del valor total resulta sencillo identificar los sumandos y comprobar si se repiten.

Supongamos, por ejemplo, que se desea conocer el número de veces que la asociación acenocumarol/clopidogrel ha producido una RAM. El código numérico de acenocumarol fue el 7 y el de clopidogrel el 97. Como no sabemos en qué columnas se encuentran, si le pedimos al filtro que nos extraiga todas las veces que se repite el valor 104 (7+97) en la columna correspondiente a la suma de las dos primeras celdillas, nos devuelve cuatro casos, de los cuales tres han sido 7+97, es decir, acenocumarol + clopidogrel; de ellos, clopidogrel estaba en primera posición en uno y acenocumarol en dos. La suma de las otras columnas reveló que no había más casos con estos dos fármacos. Si se hubiese hecho la búsqueda columna a columna, acenocumarol habría aparecido 14 veces en la primera, 36 en la segunda, asociado a otros muchos fármacos, lo cual hubiese dificultado extraordinariamente la identificación de esta asociación. Es más, mediante este procedimiento resulta relativamente sencillo identificar tríos de fármacos, cosa prácticamente inviable en una búsqueda columna a columna.

Lo que acaba de describirse se repitió sustituyendo los códigos ATC de los principios activos por códigos numéricos. De esta manera se intentó aumentar el número de emparejamientos repetidos para conseguir significación estadística, si se diera el caso.

**Ejemplo para la identificación de emparejamientos. Asignación de códigos numéricos.**

Producto	Código numérico para la suma
AAS	1
AAS-fenilpropanolamina_clorfenamina	2
abacavir	3
abacavir_lamivudina_zidovudina	4
abciximab	5
aceclofenac	6
acenocumarol	7
aceticisteina	8
aciclovir	9
actilyse	10
adalimumab	11
adrenalina	12
AINES	13
alcachofa	14
alimemazina	15
alopurinol	16
alprazolam	17
alteplasa	18
altizida	19
alverina	20
amantadina	21

**Ejemplo para la identificación de emparejamientos. Suma de códigos numéricos.**

Fármaco 1	Fármaco 2	Suma de F1+F2	RAM
330	33	363	MENSTRUACION, TRASTORNO
168	201	369	CONFUSION
305	1	306	HEMORRAGIA GI
330	33	363	MENSTRUACION, TRASTORNO
97	240	337	HEMORRAGIA GI
264	1	265	HEMORRAGIA GI

Fármaco 1	Fármaco 2	Suma de F1+F2	RAM
189	68	257	INSUFICIENCIA CARDIACA
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
350	173	523	COLITIS
73	182	255	RABDOMIOLISIS
122	23	145	ASTENIA
73	182	255	RABDOMIOLISIS
235	370	605	HIPOTENSION
122	23	145	VOMITOS
182	73	255	RABDOMIOLISIS
72	7	79	PROTROMBINA AUMENTADA
211	110	321	I N F E C C I O N TUBERCULOSA
211	391	602	I N F E C C I O N BACTERIANA
44	1	45	HEMATOMA
72	299	371	HIPERTENSION
172	160	332	SINCOPE

Una vez reestructurados los datos se consiguió configurar una única hoja de EXCEL en cuyas columnas se dispusieron los siguientes epígrafes:

- Número de identificación del caso
- Edad
- Sexo
- Desenlace

- Demanda asistencial
- Tratamiento recibido
- Gravedad
- Fármacos (ocho columnas)
- Códigos numéricos de principios activos (ocho columnas)
- Sumas de los códigos numéricos de fármacos, dos a dos
- Reacciones adversas (seis columnas)
- Códigos ATC
- Sumas de los códigos ATC, dos a dos

En la figura 4 puede verse un fragmento de la base reconstruida para su explotación estadística.

Figura 4

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
loc	edad	sexo	ident	ram1	ram2	ram3	ram4	ram5	ram6	farmaco1	farmaco2	farmaco3	farmaco4	farmaco5	farmaco6	farmaco7	farmaco8						
1	22	F	9012	MENSTRUACION, TRASTORN	GASTROENTERITIS					rifampicina	ANTCON												
2	50	F	9144	CONFUSION						fluoxetina	hiperico												
3	70	F	9184	HEMORRAGIA GI						piroxicam	AAS												
4	21	F	9237	MENSTRUACION, TRASTORN						rifampicina	ANTCON												
5	73	M	9528	HEMORRAGIA GI						clopidogrel	lornoxicam												
6	66	F	9529	HEMORRAGIA GI						misoprostol	AAS												
7	63	F	9608	INSUFICIENCIA CARDIACA	BLOQUEO A-V					glutamina	carvedilol												
8	68	M	10023	RABDOMIOLISIS						cerivastatina	gemfibrozilo												
9	64	F	10091	RABDOMIOLISIS	HEPATITIS	MIALGIA				cerivastatina	gemfibrozilo												
10	62	M	10102	RABDOMIOLISIS						cerivastatina	gemfibrozilo												
11	56	M	10143	RABDOMIOLISIS						cerivastatina	gemfibrozilo												
12	64	F	10170	RABDOMIOLISIS						cerivastatina	gemfibrozilo												
13	84	F	10176	RABDOMIOLISIS						cerivastatina	gemfibrozilo												
14	63	F	10186	RABDOMIOLISIS	MIALGIA					cerivastatina	gemfibrozilo												
15	78	F	10199	COLITIS	MEGACOLON ADQUIRIDO					tegapur	folinato calcicc												
16	50	F	10232	RABDOMIOLISIS	FUNCION RENAL ALTERAD					cerivastatina	gemfibrozilo												
17	83	M	10240	ASTENIA	DIARREA	PESO, PERDIDA	VOMITOS	NIVELES DE FAR		digoxina	amiodarona												
18	48	M	10250	RABDOMIOLISIS	MIALGIA					cerivastatina	gemfibrozilo												
19	64	M	10265	HIPOTENSION	BRADICARDIA	MAREO	DIARREA			lisinopril	lorazepam	verapamilo											
20	89	F	10278	VOMITOS	ASTENIA	NIVELES DE FAR				digoxina	amiodarona												
21	83	M	10416	RABDOMIOLISIS						gemfibrozilo	cerivastatina												
22	73	M	10519	PROTROMBINA AUMENTADA						celecoxib	acencumarol												
23	75	F	10719	INFECCION TUBERCULOSA						infiximab	deflazacort	metotrexato											
24	51	F	10732	INFECCION BACTERIANA						infiximab	virus gripales	metilprednisolor											
25	82	F	10965	HEMATOMA	INSUFICIENCIA CIRCULATORIA					befunolol	AAS												
26	53	F	10999	HIPERTENSION	TAQUICARDIA					celecoxib	paroxetina												
27	51	M	11008	SINCOPE						fluoxetina	festarilo												
28	79	F	11271	HPOGLUCEMIA						gliclazida	miconazol												
29	28	F	11273	RABDOMIOLISIS						simvastatina	irbesartan	carvedilol											
30	67	F	11284	TROMBOCITOPENIA	HEMORRAGIA GI					enoxaparina	tirofiban												
31	40	M	11466	FEBRE	ABDOMEN, DOLOR	DIARREA	EDEMA EEII	DISFAGIA	ANEMIA	trizivir	carvedilol	cotrimoxazol	glucantime										
32	75	M	11498	HEMORRAGIA PULMONAR	HEMORRAGIA ORAL	HEMATURIA				abciximab	heparina	AAS											
33	33	M	11567	PANCREATITIS	HIPERTRIGLICERIDEMIA					abacavir_lam	abacavir_lamiv	nevirapina											
34	68	M	11682	BRADICARDIA						sotalol	amiodarona												
35	64	M	11805	GOTA						alopurinol	hidrocortiazic												

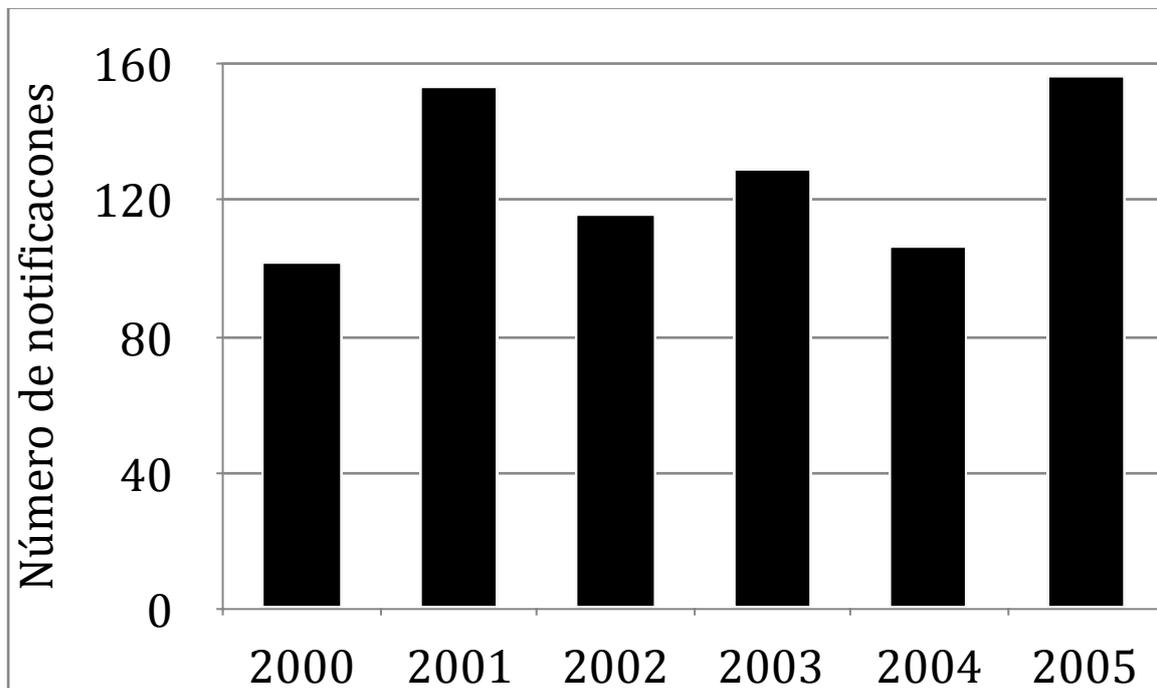
Con los datos obtenidos, y siempre que fue posible, se llevó un análisis estadístico consistente en tablas de contingencia y cálculo de chi cuadrado, así como intervalos de confianza para proporciones, asignando valor estadístico a  $p < 0.05$ .

**CAPITULO VII**  
**RESULTADOS**

Como ya se ha indicado antes, la descarga de datos con los criterios señalados en Métodos arrojó 768 casos, de los cuales tuvieron que excluirse 14 por no existir constatación de la edad.

## DISTRIBUCIÓN TEMPORAL

Para conocer el nivel de actividad notificadoras de RAM por interacciones, se determinó la frecuencia de carga de interacciones en la base a lo largo de los cinco años del estudio, con los siguientes resultados:



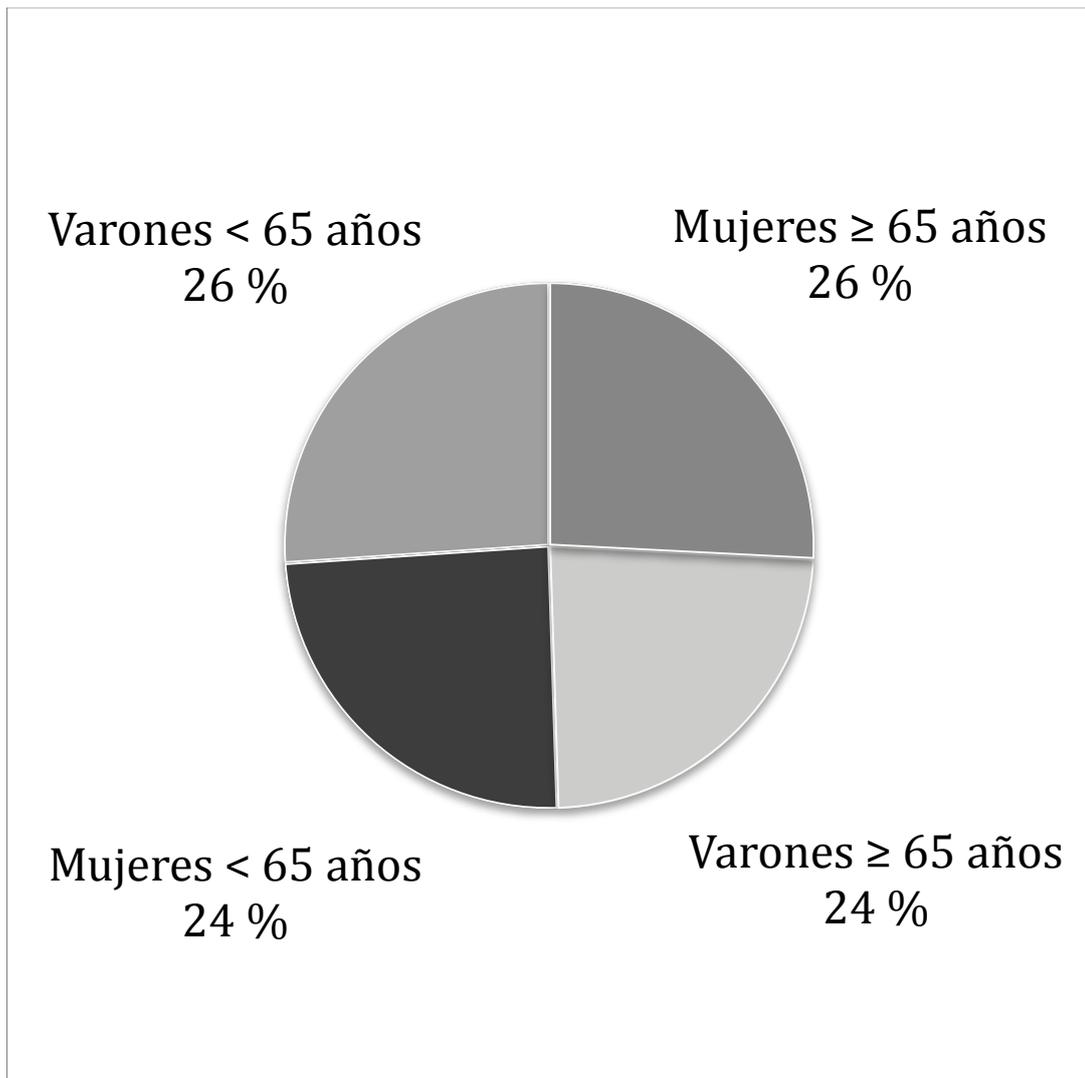
El pico observado en el año 2001 es fácilmente atribuible a la emergencia de rhabdomiolisis por hipolipemiantes durante ese año. Sin embargo, el incremento observado en 2005 no ha podido atribuirse a ninguna interacción en concreto.

Por otra parte, también se ha considerado la regularidad mensual de notificaciones, resultando una evidente oscilación numérica, desde 2 o 3 hasta

24 o 25 mensuales, sin que haya podido encontrarse relación con ningún factor relevante (períodos vacacionales, por ejemplo).

## **DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO.**

De manera general la distribución por edad y sexo de la muestra estudiada se recoge en la siguiente gráfica.



A pesar de que se registró una mayor proporción de mujeres que de hombres afectados por interacciones, así como de mayores de 65 años con respecto a

los de menos de 65, los intervalos de confianza señalan que estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

## FÁRMACOS IMPLICADOS

En la muestra estudiada hubo un total de **399** fármacos diferentes, pertenecientes a **201** grupos terapéuticos de la clasificación ATC. A continuación se ofrece un listado de los medicamentos involucrados.

Acido acetilsalicílico (AAS)	anfotericina b
fenilpropanolamina_clorfenamina	antalgín
abacavir	ANTCON
abacavir_lamivudina_zidovudina	antitrombina III
abciximab	atenolol
aceclofenac	atenolol_clortalidona
acenocumarol	atorvastatina
aceticisteina	azatioprina
aciclovir	azitromicina
actilyse	aztreonam
adalimumab	vitaminas b12_b6_b1
adrenalina	beclometasona
AINES	befunolol
alcachofa	bemiparina
alimemazina	bencilpenicilina
alopurinol	bicalutamida
alprazolam	biperideno
alteplasa	bisoprolol
altizida	bromazepam
alverina	bromhexina_codeína
amantadina	budesonido
amikacina	bupivacaina
amiodarona	buprenorfina
amitriptilina	bupropion
amlodipina	butilescopolamina
amoxicilina_clavulánico	cafeína
amoxicilina	calcio carbonato
ampicilina	calcio_colecalciferol
amprenavir	calcitonina
anfetamina_cafeína	candesartan

candesartan_hidroclorotiazida	codeína
captoprilo	colchicina
carbamazepina	contrastes yodados
carbimazol	corticoides
carbón adsorbente	cotrimoxazol
carmustina	deflazacort
carvedilol	dehidrobenzperidol
cefalexina	dexametasona
cefepima	dexketoprofeno
cefotaxima	dextrano
celecoxib	dextropropoxifeno
cerivastatina	diazepam
cetirizina	diclofenaco
ciclofosfamida	didanosina
ciclosporina	DIET11
cilazaprilol	dietilpropion
cilipencaína	difenhidramina
cinarizina	digoxina
cinarizina_dihidroergocristina	diltiazem
ciprofloxacino	dipiridamol
ciproheptadina	docetaxel
cisaprida	domperidona
cisatracurio	donepezilo
cisplatino	doxazosina
citalopram	doxorubicina
citarabina	droperidol
claritromicina	drotrecogina
cleboprida_simeticona	efavirenz
clemastina	elcatonina
clobetasol	enalaprilol
clofibrato	enoxaparina
clometiazol	epoetina alfa
clomipramina	eprosartan
clonazepam	eptifibatida
clonixinato de lisina	equisetum arvense
clopidogrel	eritromicina
clorazepato	escina
clorfeniramina	escitalopram
clorpromazina	espironolactona
clortalidona	estavudina
clotiapina	estradiol
cloxacilina	estróna_metiltestosterona
clozapina	etanercept

---

etanol	haemofilus influenza
etinilestradiol_ciproterona	halazepam
etinilestradiol_desogestrel	haloperidol
etinilestradiol_gestodeno	hepaflavin
etofenamato	heparina
etoposido	hidroclorotiazida
famciclovir	hidroclorotiazida_amiloride
felodipino	hidroclorotiazida_enalaprilo
fenazona	hidrocortisona
fenitoína	hidroxicarbamida
fenobarbital	hipérico
fenofibrato	ibuprofeno
fentanilo	IECA
ferritina	iloprost
fexofenadina	imatinib
flecainida	imipenem
fludrocortisona	indapamida
flufenazina	indinavir
flunitrazepam	indometacina
fluoruracilo	infiximab
fluoxetina	insulina
flutamida	interferón alfa2b
fluticasona	irbesartan
fluvastatina	isoflurano
fluvoxamina	isoniazida_rifampicina
folinato calcico	ISRS
formoterol	itraconazol
frángula	josamicina
fructosa	ketazolam
fucus vesiculosus	ketoconazol
furosemida	ketoprofeno
furosemida_triamtereno	ketorolaco
gabapentina	labetalol
ganciclovir	lacidipina
gemfibrozilo	lamivudina
gentamicina	lamotrigina
ginkgo	lansoprazol
glibenclamida	leflunomida
gliclazida	lercanidipina
glimepirida	levocabastina
glucantime	levodopa_carbidopa
glutamina	levofloxacino
gonadotrofina	levopromazina

lisinoprilo	nicardipina
litio	nifedipino
lopinavir_ritonavir	nimodipina
lorazepam	nitrendipino_enalapril
lormetazepam	nitroglicerina
lornoxicam	noretisterona_estradiol
losartan	norfloxacino
lovastatina	okal
manidipino	olanzapina
maprotilina	olmesartan
meloxicam	omeprazol
mepiramina	ondansetron
meropenem	orlistat
mesalazina	oxaliplatino
MESNA	oxcarbazepina
metadona	paclitaxel
metamizol	pancuronio
metformina	PANORE
metildigoxina	paracetamol
metilprednisolona	paracetamol_codeina_cafeina
metilprednisona	parecetamol_ergotamina_cafeina
metoclopramida	paroxetina
metotrexato	peginterferon
metronidazol	pentoxifilina
micofenolato	pilocarpina
miconazol	pimozida
midazolam	pirazinamida
minoxidilo	piroxicam
mirtazapina	pneumo23
misoprostol	potasio
mitotano	potasio_ascorbico
moclobemida	potasio_ascorbico_aspartico
mofetilo micof	prednisona
morfina	procarbazona
MOTENS	propafenona
moxifloxacina	propofol
moxonidina	propranolol
nabumetona	prunus
nadroparina	quetiapina
naproxeno	quinaprilo
nelfinavir	radio salil
NEPHAL	raltitrexed
nevirapina	ramiprilo

ranitidina	tietilperazina
ranitina_bismuto_citrato	timolol (oftal)
rebetol	tiopental
reboxetina	tioridazina
remifentanilo	tiotepa
repaglinida	tiotropio
REYATAZ	tirofiban
ribavirina	tizanidina
rifabutina	toracofilin
rifampicina	torasemida
rifampicina_isoniazida	tramadol
risperidona	trandolapril
ritonavir	trastuzumab
rituximab	trazodona
rofecoxib	triflusal
ROHAMA	tritanrix
ropinirol	trizivir
ropivacaina	truvada
salbutamol	unibenestan
salmeterol_fluticasona	urofolitropina
saquinavir	VACPOL
sertralina	valeriana
sevoflurano	valproico
sibutramina	valsartan
simaldrato	vancomicina
simvastatina	venlafaxina
sotalol	veraliprida
sulpirida	verapamilo
tacrolimus	verapamilo_trandolapril
tegafur	vincristina
telitromicina	virus gripales
telmisartan	voriconazol
tenecteplasa	warfarina
tenofovir	ZARZAP
teofilina	zidovudina
tetraciclina	zidovudina_lamivudina
tetrazepam	ziprasidona
tiaprida	zolpidem
ticarcilina	zuclopentixol
ticlopidina	

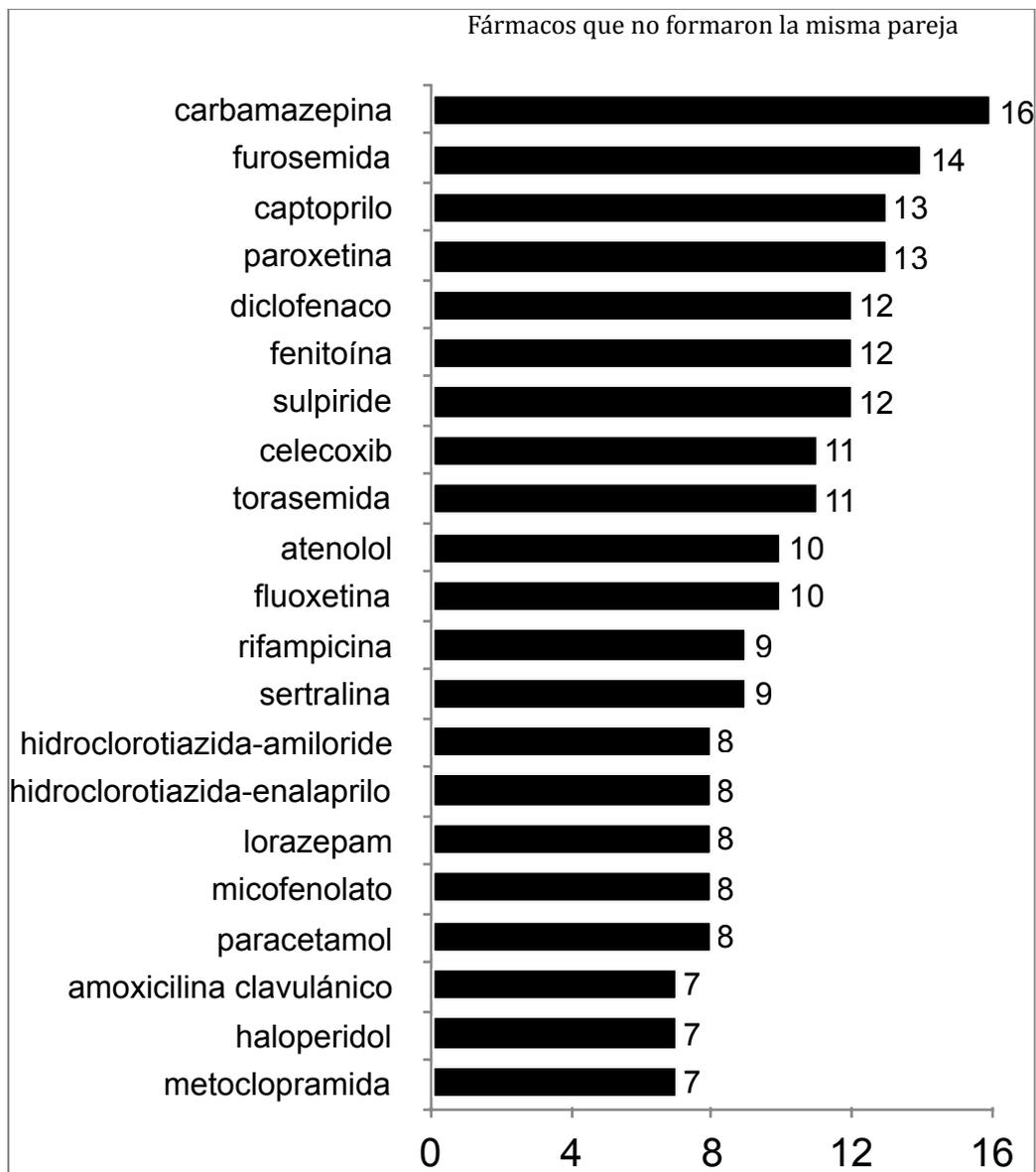
De este listado sólo un grupo reducido de 38 fármacos estuvieron presentes en parejas que aparecieron de manera repetida. En el presente trabajo solamente se tuvo en cuenta las asociaciones de fármacos que aparecieron cuatro o más veces. Los fármacos implicados en tales emparejamientos fueron los que se indica en la tabla a continuación, en la que también se señala el número de veces que fueron asociados.

**Tabla 7. Fármacos que forman la misma pareja más de 4 veces**

<b>Fármaco</b>	<b>Número de veces que aparece</b>
gemfibrozilo	74
cerivastatina	73
AAS	64
acenocumarol	47
prednisona	35
heparina	34
omeprazol	34
irbesartán	32
ibuprofeno	31
espironolactona	27
claritromicina	26
digoxina	26
enoxaparina	24
valproico	24
amiodarona	22
tirofibán	20
estavudina	19
influximab	15
levofloxacino	15
virus gripales	15
didanosina	14

<b>Fármaco</b>	<b>Número de veces que aparece</b>
lamotrigina	14
metadona	14
simvastatina	14
abacavir_lamivudina_zidovudina	13
diltiazem	13
glibenclamida	13
clopidogrel	12
tacrolimus	11
azatioprina	10
alteplasa	9
nevirapina	9
trizivir	9
enalapril	8
metformina	8
abciximab	7
metilprednisona	7
mofetilo micof	7

Hubo otros fármacos que también aparecieron con una frecuencia igual o mayor que la de aquellos que formaron parejas repetidas, pero que no formaron parejas con frecuencia igual o superior a cuatro. Dichos fármacos aparecen en la siguiente gráfica.



Aunque las asociaciones en las que participaron estos últimos fármacos pudieron tener trascendencia clínica, su valor epidemiológico resultó limitado por su baja frecuencia, lo que nos indujo a no incluirlos en el presente estudio.

Por otro lado, en la Discusión se hará una interpretación de esta aparente disociación entre elevada frecuencia de uso y baja frecuencia de asociaciones repetidas. Destacamos el caso del acenocumarol con una frecuencia de uso de 47 que generó sin embargo solamente 7 emparejamientos repetidos, como se verá más abajo.

Los 12 grupos terapéuticos que mostraron una mayor frecuencia en las notificaciones se hayan en esta tabla.

**Tabla 9. Frecuencia de aparición de grupos ATC**

<b>Grupos ATC</b>	<b>Número de apariciones</b>
B01AC (Antiagregantes)	110
C10AA (Estatinas)	100
C10AB (Fibratos)	78
J05AF (Anti-VIH)	66
B01AB (Heparinas)	62
H02AB (Corticosteroides)	61
C04AA (Inmunosupresores)	52
B01AA (Anticoagulantes orales)	51
C09CA (ARAI)	42
N06AB (ISRS)	42
A02BC (IBP)	39
C09AA (IECA)	38

De este cuadro se deduce que los grupos terapéuticos que afectaron a la coagulación hemática (B01AC, B01AB, B01AA) intervinieron en conjunto en casi una tercera parte de las notificaciones analizadas, es decir, en 223 de las 754, razón por la que se estudiaron de manera más detallada, como se expone más abajo.

Debido a que la polifarmacia se asocia tradicionalmente al desarrollo de interacciones, en la tabla a continuación se muestra el número de fármacos que fueron utilizados por paciente, así como su distribución por sexo y edad.

Número de fármacos	Número de pacientes	≥ 65 años	<65 años	Mujeres	Varones
2	546	285	261	300	246
3	150	80	70	74	76
4	48	23	25	17	31
5	4	1	4	4	1
6	3	3	0	2	1
7	3	1	2	3	0

Tabla V. Número de fármacos utilizados por paciente y su distribución por edad y sexo.

Por lo tanto, el número de pacientes con cuatro o más fármacos fue 60, es decir, sólo un 7,8% del total. Así mismo puede verse que los porcentajes de pacientes mayores y menores de 65 años fueron similares. Se apreció así mismo que tampoco hubo diferencias significativas en relación con el sexo.

## **EMPAREJAMIENTOS MÁS FRECUENTES**

En la siguiente tabla se recogen los 27 emparejamientos que aparecieron con una frecuencia superior a cuatro. Como ya ha quedado dicho, por motivos epidemiológicos solamente se tuvieron en cuenta éstos.

Emparejamiento		Casos
1. gemfibrozilo	cerivastatina	73
2. irbesartan	prednisona	15
3. tirofiban	AAS	15
4. tirofiban	heparina	15
5. claritromicina	digoxina	12
6. estavudina	didanosina	11
7. lamotrigina	valproico	10
8. enoxaparina	AAS	10
9. clopidogrel	AAS	8
10. infliximab	virus gripales	7
11. enoxaparina	tirofiban	7
12. acenocumarol	levofloxacino	7
13. metadona	nevirapina	6
14. irbesartan	azatioprina	6
15. levofloxacino	heparina	6
16. ibuprofeno	AAS	6
17. heparina	abciximab	6
18. digoxina	amiodarona	6
19. prednisona	tacrolimus	5
20. trizivir	metilprednisona	5
21. diltiazem	simvastatina	5
22. glibenclamida	metformina	5
23. espironolactona	omeprazol	5
24. estavudina	abacavir_lamivudina_zidovudina	5
25. alteplasa	AAS	5
26. metilprednisona	mofetilo micof	4
27. espironolactona	enalapril	4

Un hecho de interés es que muchos de estos emparejamientos no fueron el único tratamiento recibido por el paciente; por otro lado, en algunos de ellos coincidió más de un emparejamiento. Esto tiene relevancia clínica por cuanto que las reacciones adversas que se detectaron pudieron estar asociadas al conjunto de fármacos recibidos y no sólo con los incluidos en una determinada pareja.

En la siguiente tabla se indican los fármacos que acompañaron a las parejas más frecuentes (>10 repeticiones):

**Tabla 12. Fármacos acompañantes de los emparejamientos más frecuentes.**

Emparejamiento	Fármacos acompañantes	Frecuencia
Cerivastatina/gemfibrozilo <b>(n=73); solos = 67</b>	Alprazolam	1
	Clofibrato, paracetamol	1
	Irbesartán	1
Irbesartan/prednisona <b>(n=15); solos = 8</b>	Micofenolato	4
	Azatioprina	3
Tirofibán/AAS <b>(n=15); solos = 0</b>	Heparina	15
Tirofibán/heparina <b>(n=15); solos = 0</b>	AAS	15
Claritromicina/digoxina <b>(n=12); solos = 9</b>	josamicina	1
	amiodarona	1
	verapamilo	1
Estavudina/didanosina <b>(n=11); solos = 2</b>	Otros anti-VIH	9
Lamotrigina/valproato <b>(n=10); solos = 10</b>	Ninguno	0

Emparejamiento	Fármacos acompañantes	Frecuencia
Enoxaparina/AAS <b>(n=10); solos = 5</b>	Tiotropio	2
	Clopidogrel	2
	Tirofibán	1

Como puede apreciarse, salvo los emparejamientos cerivastatina/gemfibrozilo, claritromicina/digoxina y lamotrigina/valproato, en los que no hubo fármacos acompañantes (y si los hubo fueron de grupos que no tuvieron relación con las reacciones halladas), el resto de emparejamientos estuvieron asociados a otros tratamientos, en algunos casos con actividad relacionada con la reacción adversa notificada. Es de destacar el caso de AAS, tirofibán y heparina donde hubo un solapamiento de dos emparejamientos, ambos con acción anticoagulante, razón que permite hablar de un trío de fármacos repetido 15 veces. Ello indujo a utilizar la clasificación ATC para unificar estos fármacos en un mismo grupo, asunto que abordaremos después.

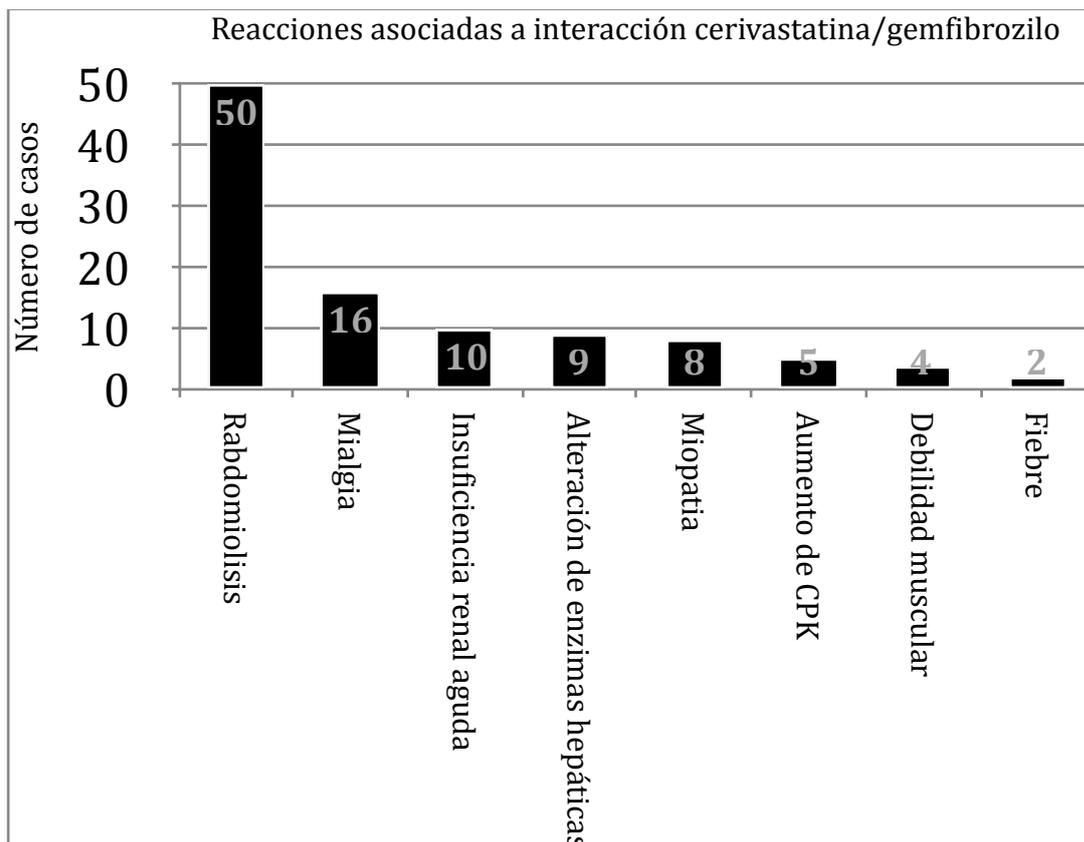
De acuerdo con lo indicado arriba, el **acenocumarol** es un caso singular. Estuvo implicado en 47 interacciones pero sólo en 7 ocasiones repitió emparejamiento con levofloxacino. El resto fueron emparejamientos dispersos que alcanzaron como máximo una repetición con paroxetina, amoxicilina/clavulánico, celecoxib, rofecoxib, diclofenaco, heparina y enoxaparina.

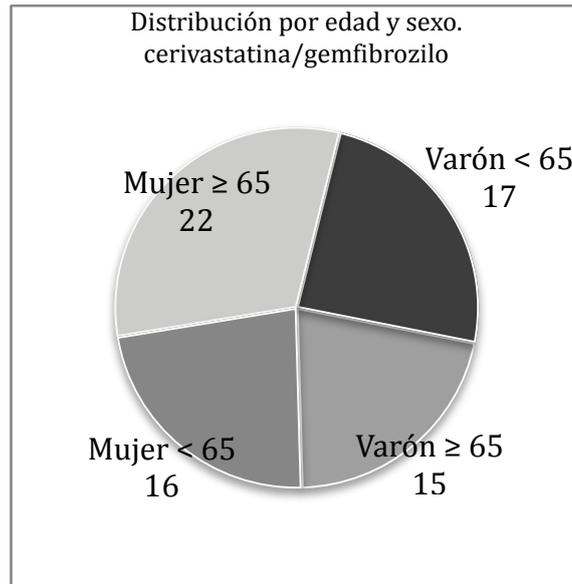
## REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS INTERACCIONES

La descripción de las RAM asociadas a las interacciones puede hacerse para cada uno de los emparejamientos que se han descrito antes. Sin embargo, al haber detectado la existencia de solapamientos con formación de tríos, así como el hecho de que algunos emparejamientos estuvieron constituidos por fármacos que afectaban a la coagulación hemática, pareció de mayor interés clínico exponer los resultados haciendo mención de todas estas circunstancias. Así mismo, la influencia de la edad y el sexo también fue tomada en cuenta..

### Cerivastatina/gemfibrozilo

Este emparejamiento se asoció a las reacciones adversas descritas en la gráfica a continuación (solamente figuran aquellas con frecuencia >2):





No hubo diferencias significativas en cuanto a edad y sexo en los pacientes que sufrieron RAM por este emparejamiento.

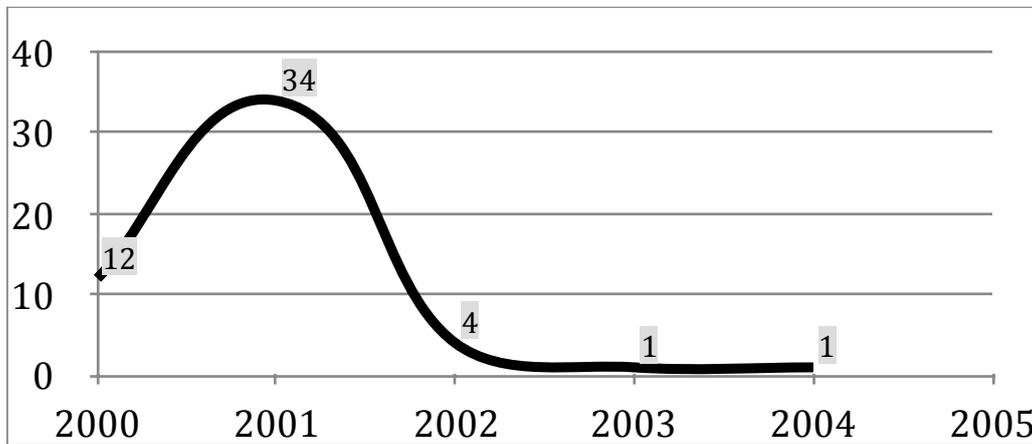
Las RAM producidas por este emparejamiento fueron codificadas como graves en 26 ocasiones, moderadas en 40 y leves en 3. Hubo un caso mortal. Se consideró que las RAM eran conocidas en todos los casos, de causalidad probable y sin causa alternativa.

En el siguiente cuadro se analiza la probabilidad de que la asociación estudiada produzca un incremento en el riesgo de rabiomiolisis en comparación a otras asociaciones de los mismos medicamentos

	Casos de rabiomiolisis
Gemfibrozilo + otros fármacos	1
Cerivastatina + otros fármacos	1
Cerivastatina/gemfibrozilo	50

El test del  $\chi^2$  demuestra que la asociación de estos dos fármacos aumenta el riesgo de padecer rabdomiolisis ( $p < 0.001$ ) en comparación a otras asociaciones.

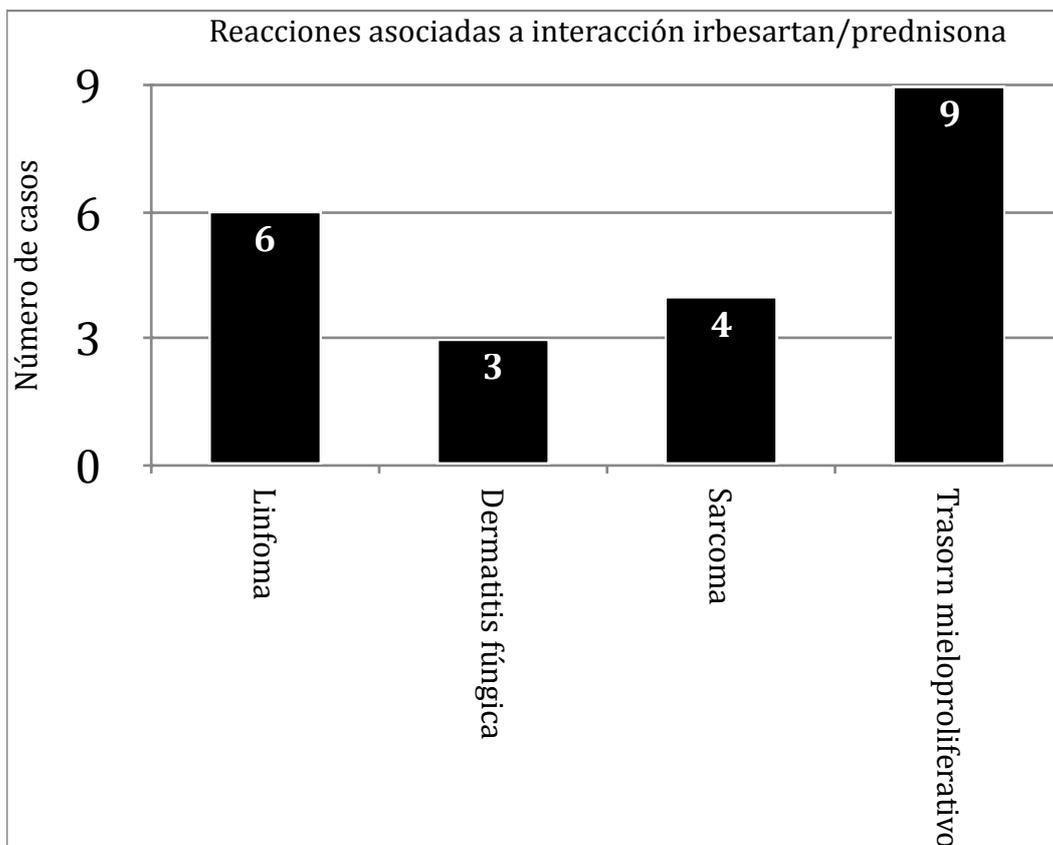
También se estudió la frecuencia de carga de esta reacción adversa a lo largo del período cubierto por la muestra con los siguientes resultados:



Queda claro, así que la "epidemia" de rabdomiolisis se produjo durante un período bien delimitado que duró unos 6-8 meses.

## Irbesartán/prednisona

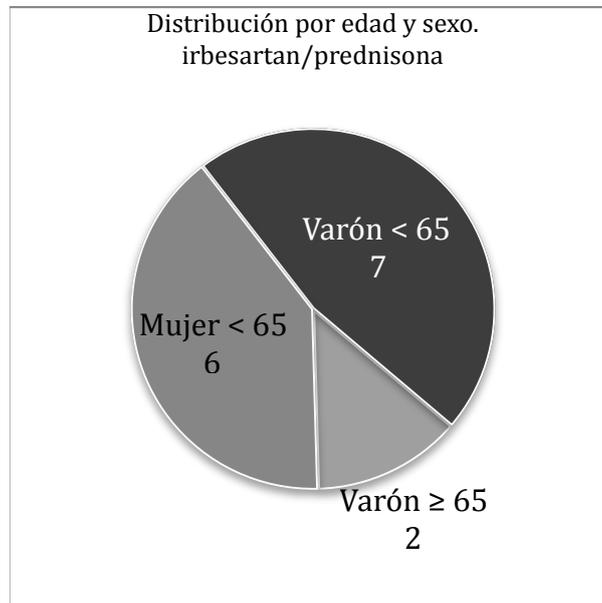
Se trata de una asociación de fármacos sin aparente base terapéutica. Pero al revisar las razones que llevaron a su uso se detectó que se habían prescrito en pacientes hipertensos con trasplante renal, lo cual justifica la administración de antihipertensivos con inmunosupresores como fármacos acompañantes.



Es evidente que salvo la dermatitis fúngica, debida a inmunosupresión, el resto de las RAM detectadas resultan inverosímiles. Es decir, no parecen existir razones para que ni la prednisona ni el irbesartán solos o combinados produzcan linfomas o sarcomas, por lo que cabe suponer que se trata de una deficiente codificación, asunto del que volverá a tratarse en la Discusión.

Por otro lado, se analizó la influencia de la edad y el sexo en el desarrollo de esta RAM, lo que se recoge en el siguiente cuadro.

Está claro que estos problemas afectaron más a pacientes jóvenes, sin distinción de sexo. Ello está en conformidad con el patrón de pacientes que reciben trasplante renal.



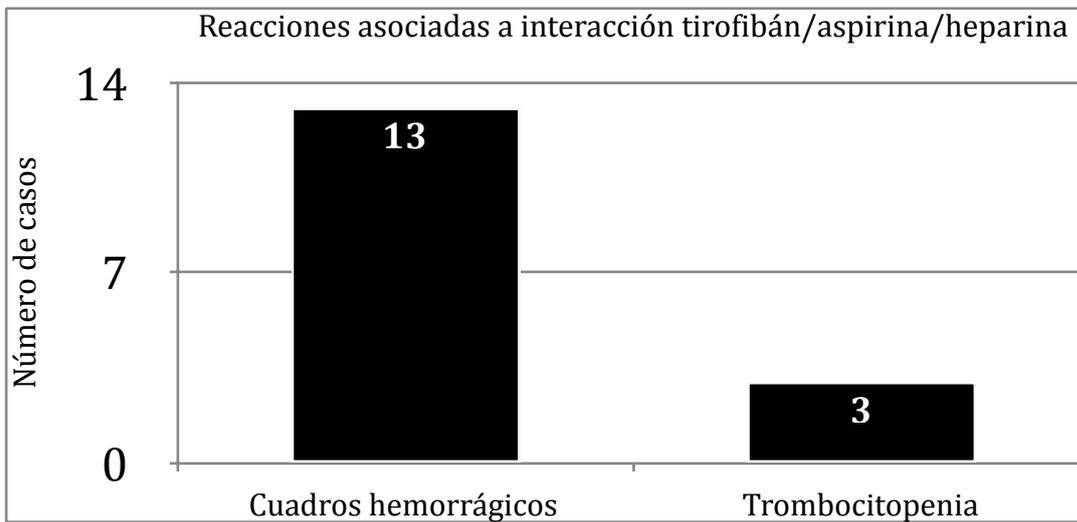
En cuanto a la posibilidad de que esta pareja suponga un riesgo específico de padecer síndromes cancerosos se analizó en el siguiente cuadro.

	Casos de presencia de un proceso tumoral
Irbesartán + otros fármacos	1
Prednisona + otros fármacos	1
Irbesartan+prednisona	11

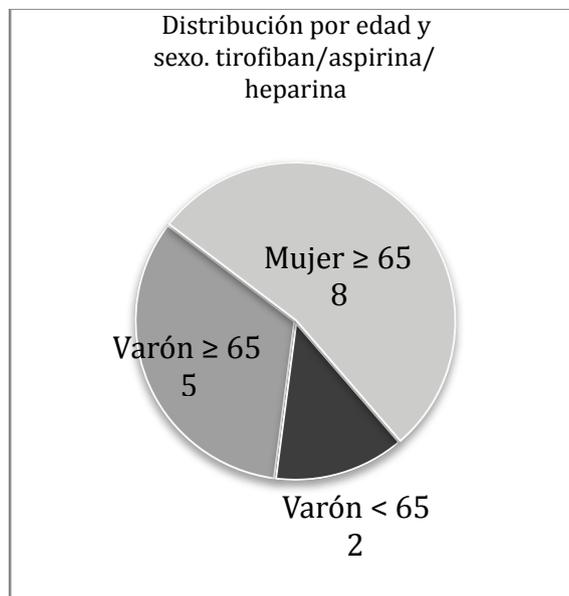
La prueba chi<sup>2</sup> indica que la asociación irbesartán/prednisona puede incrementar significativamente el riesgo de padecer un proceso tumoral. Sin embargo, no está descrito este efecto para ninguno de estos dos fármacos, lo que nos permite insistir en que o se trata de un error en la codificación o de una RAM no descrita.

## Tirofibán/aspirina, tirofibán/heparina

Debido a que los pacientes a los que se les administró tirofibán/aspirina y tirofibán/heparina fueron los mismos, estas dos parejas fueron estudiadas como una triple asociación, es decir, tirofibán/aspirina/heparina. Las reacciones asociadas se muestran en el siguiente gráfico de frecuencias.



En cuanto a la influencia de la edad y el sexo puede verse en el siguiente cuadro donde se evidencia que la RAM afectó por igual a hombres y mujeres de más de 65 años. Todas las RAM fueron codificadas como no leves, bien

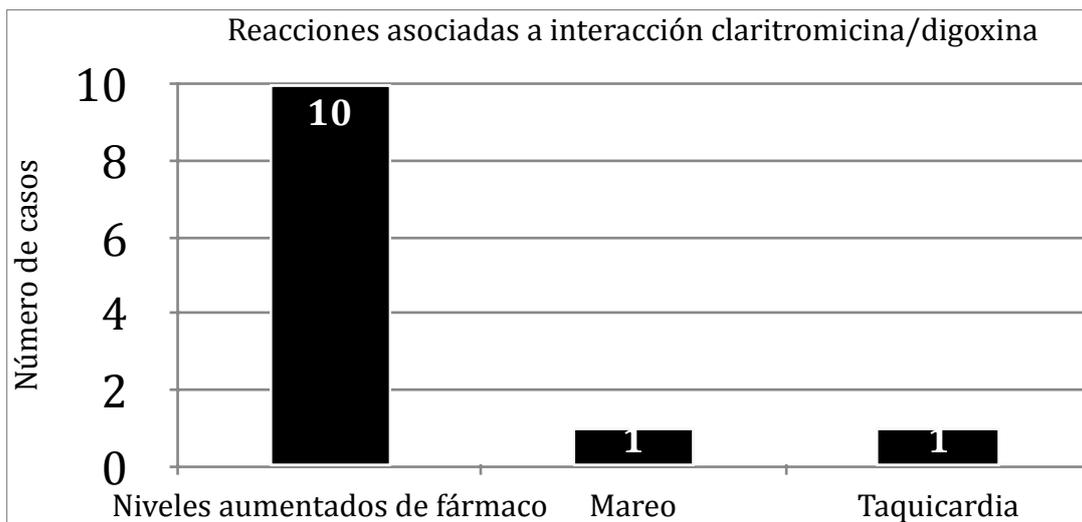


conocidas, mejoraron con la retirada, no hubo reexposición y se descartaron causas alternativas.

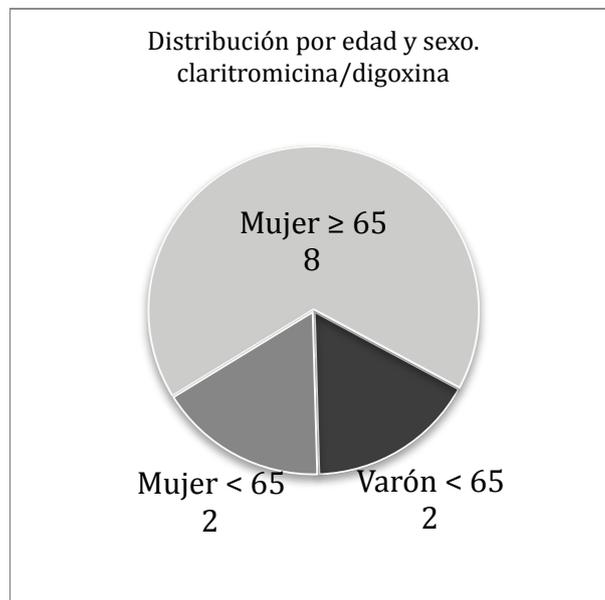
No procedió llevar a cabo el estudio de incremento del riesgo puesto que cuando se utilizó el trío no hubo otros fármacos acompañantes.

### Claritromicina/digoxina

Esta combinación se asoció a las reacciones que se muestran en el siguiente gráfico:



La influencia del sexo y la edad en esta reacción se detalla en la siguiente gráfica.



En este caso hubo 6 RAM leves y todas mejoraron tras la retirada. Destaca la mayor incidencia en mujeres de más de 65 años.

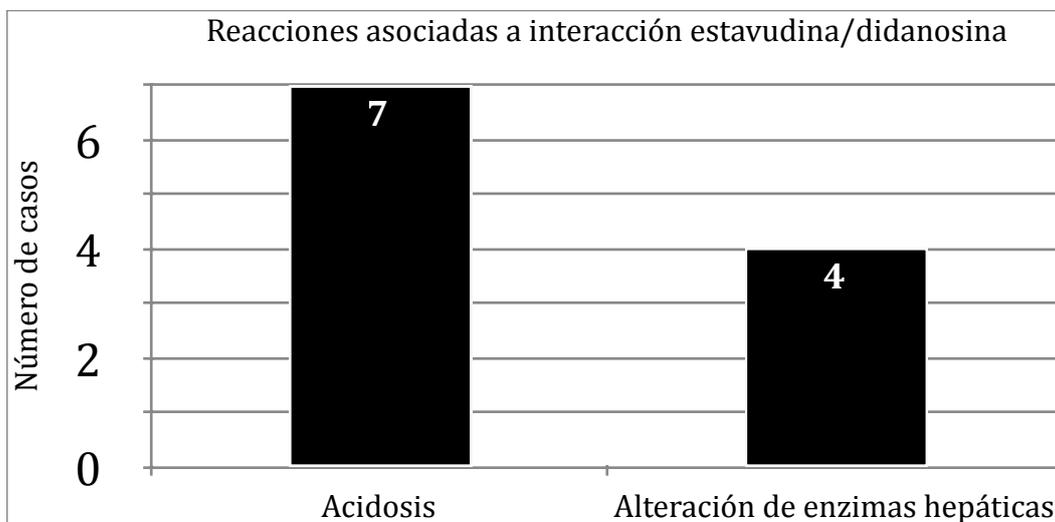
Se analizó si cualquiera de los dos fármacos por separado puede inducir un incremento en los niveles de otros fármacos.

	Casos de niveles aumentados de fármacos
Claritromicina+ otros fármacos	2
Digoxina + otros fármacos	3
Claritromicina+Digoxina	10

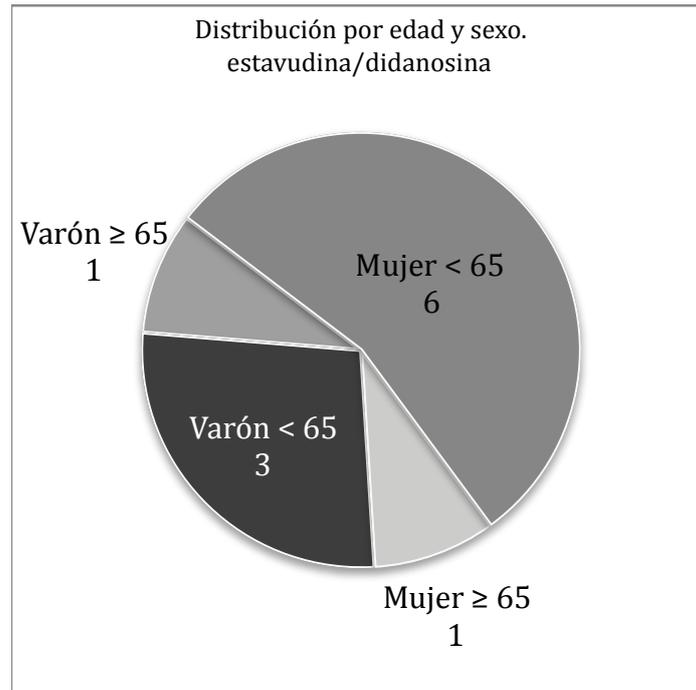
El chi2 permite asignar una significación estadística ( $p < 0.01$ ) para el incremento del riesgo con la pareja estudiada, en comparación con otras asociaciones.

### Estavudina/didanosina

Esta asociación estuvo implicada en las siguientes RAM.



La edad y el sexo influyeron de la siguiente manera:



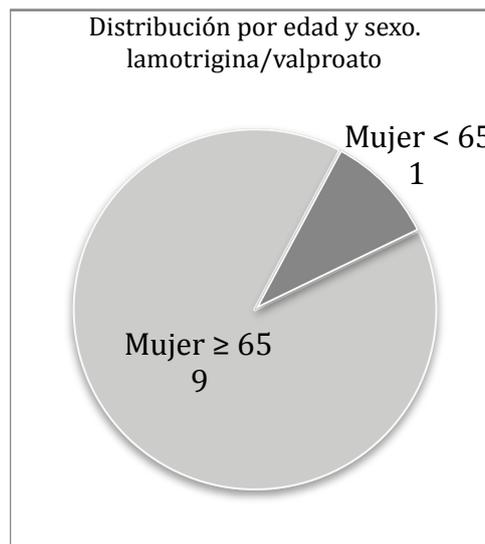
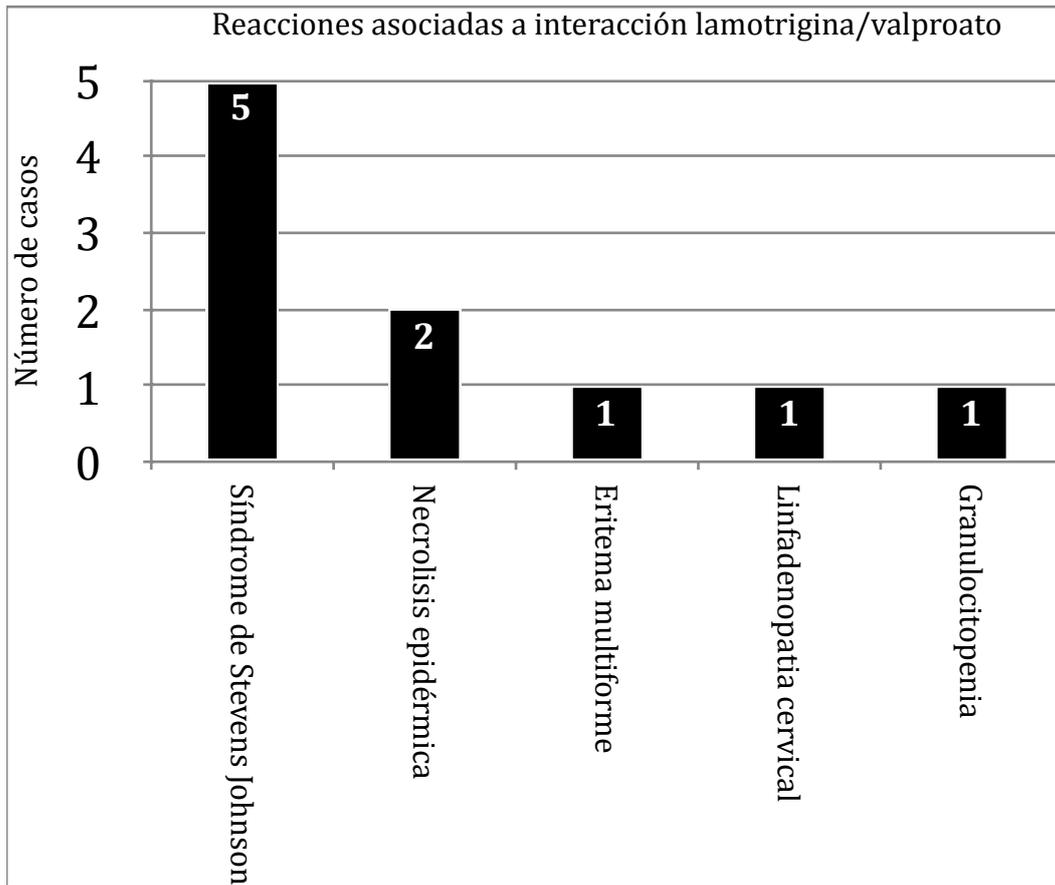
Se destaca el hecho del predominio de sujetos menores de 65 años, en consonancia con la mayor incidencia de la infección por VIH en ellos y su menor supervivencia.

Dos casos fueron considerados leves. En general, estas RAM fueron codificadas como conocidas, sin causa alternativa, y resueltas favorablemente tras la retirada.

No se pudo hacer evaluación de incremento del riesgo porque estos fármacos siempre se asociaron con otros anti-VIH.

### **Lamotrigina/valproato**

Es necesario destacar la relación preferente de esta asociación con síndromes dermatológicos.



Destaca así mismo el predominio de alteraciones cutáneas en mujeres mayores de 65 años. Todas estas RAM fueron codificadas como no leves.

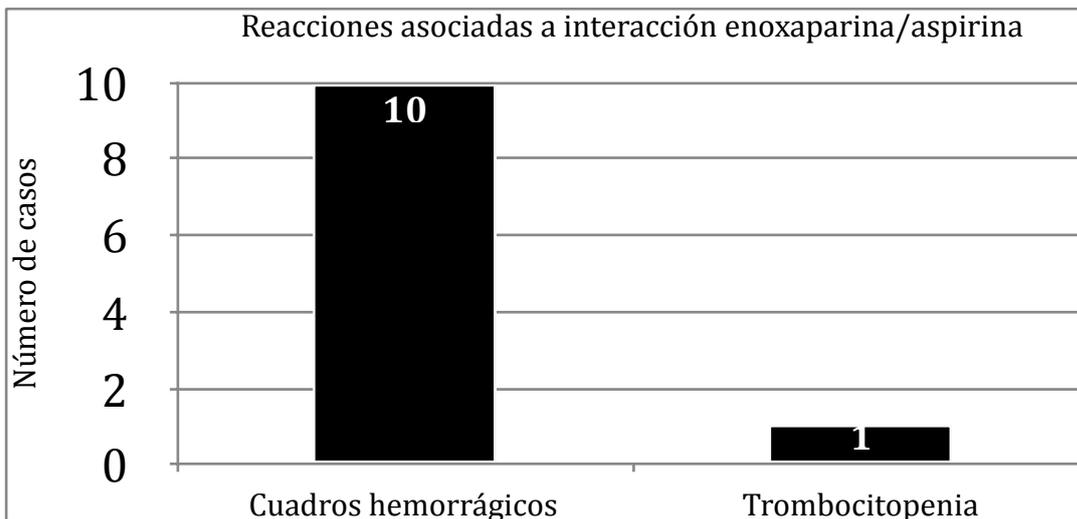
En este caso todos los síndromes de Stevens-Johnson detectados entre los 754 registros corresponden exclusivamente al emparejamiento lamotrigina/

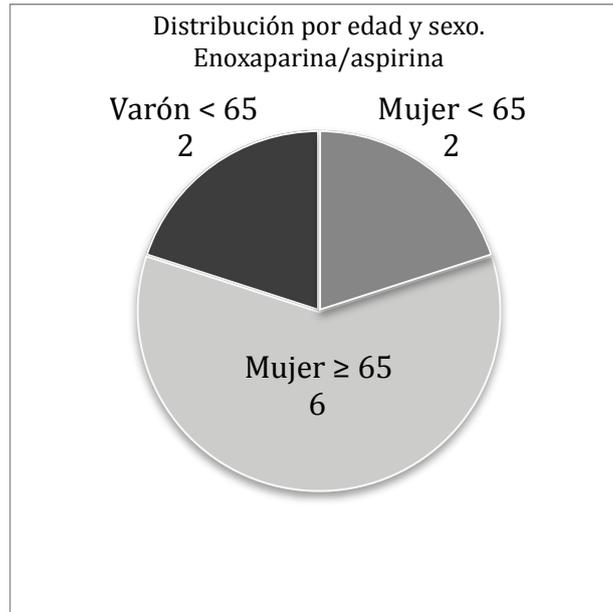
valproato. Por ello no procede estudiar si existe aumento del riesgo con la asociación. De cualquier modo, merece indicarse que el Stevens-Johnson se asocia de manera casi exclusiva y específica a lamotrigina, lo que permite cuestionar la fiabilidad de que se trate de una interacción real o simplemente de una RAM debida a este fármaco.

### **Enoxaparina/aspirina**

Esta asociación, por su carácter anticoagulante podría incorporarse a la ya descrita asociación tirofibrán, aspirina, y heparina, pero hemos querido respetar el criterio de considerar los principios activos.

Lógicamente es esperable que la RAM producida esté relacionada con la coagulación.





En el presente caso las RAM parecen haber afectado más a mujeres mayores de 65 años, lo cual marca una diferencia con respecto a lo visto con el trío.

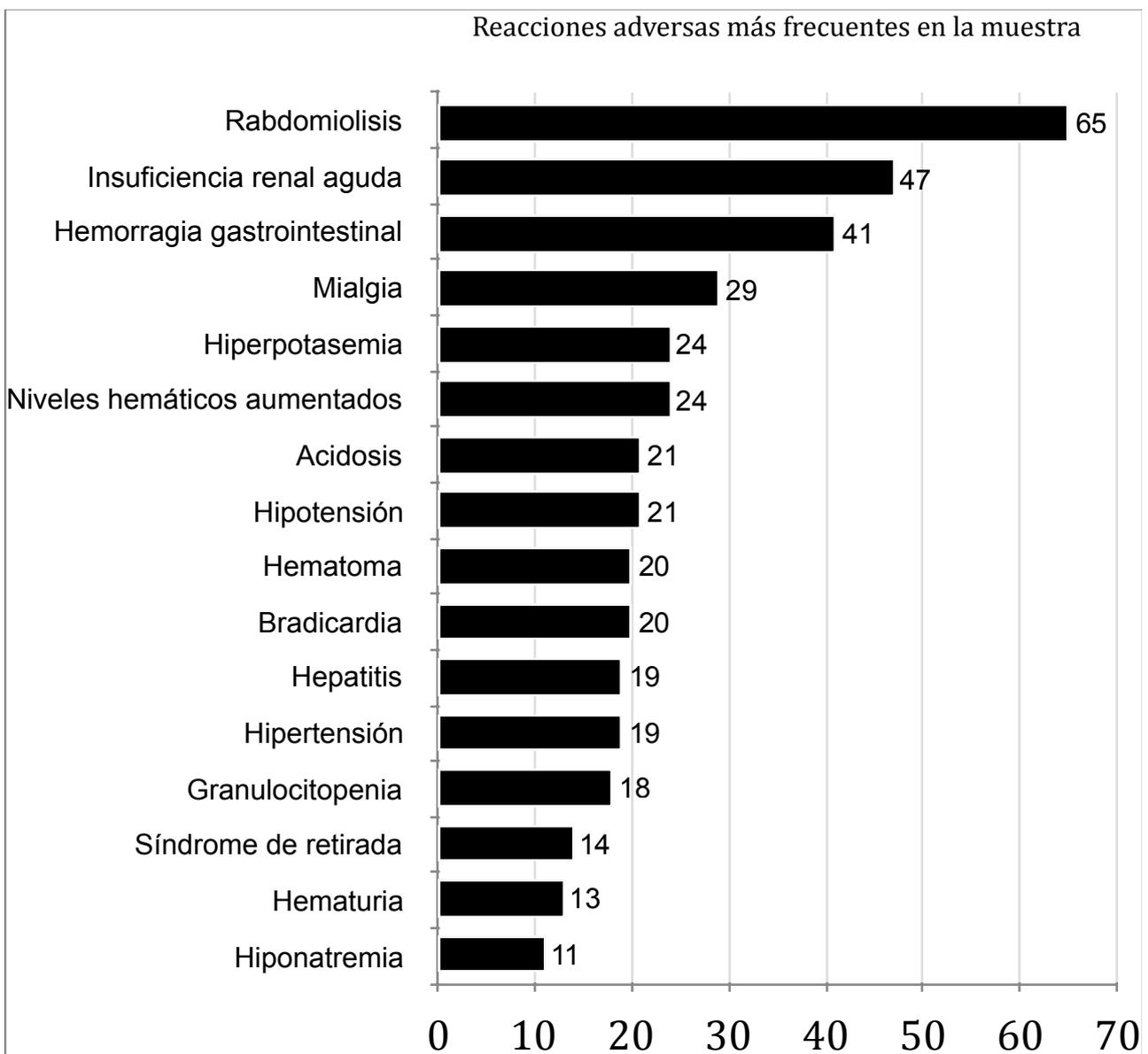
Para determinar si la asociación aspirina/enoxaparina puede producir una capacidad hemorrágica mayor que la asociación de cualquiera de ellos con otros medicamentos se construyó el siguiente cuadro:

	Casos de hemorragia
Enoxaparina + otros fármacos	12
Aspirina + otros fármacos	34
Enoxaparina + aspirina	7

El cálculo de  $\chi^2$  demuestra que tanto la enoxaparina en asociación con cualquier fármaco como la aspirina con cualquier fármaco pueden producir cuadros hemorrágicos con la misma frecuencia que cuando se administran conjuntamente. Por lo tanto, no se trataría de una asociación que produzca específicamente un aumento en el riesgo de producir hemorragias.

## ANÁLISIS DE LAS RAM, CON INDEPENDENCIA DE LAS ASOCIACIONES CAUSANTES.

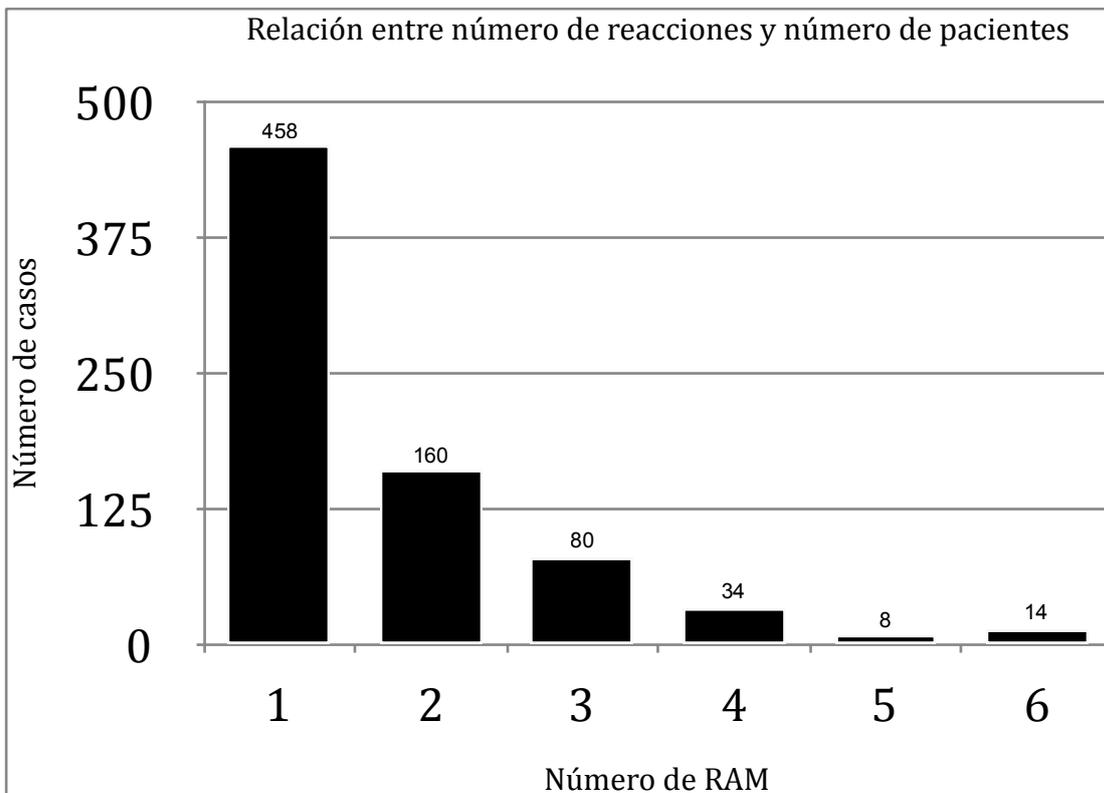
Hubo un total de 1279 RAM en los 754 pacientes, que correspondieron a 287 términos diferentes. En la gráfica a continuación se muestran las más frecuentes:



Como puede verse, salvo la rabdomiolisis, y los cuadros hemorrágicos y los niveles de fármacos aumentados, el resto de síntomas no estuvieron incluidos entre las RAM producidas por los emparejamientos más frecuentes. Por

ejemplo, la granulocitopenia no estuvo presente en ninguna de las RAM producidas por los emparejamientos descritos. Por ese motivo se analizó la asociación de determinados fármacos, no emparejados, con algunas de estas RAM.

En cuanto al número de reacciones que presentaba cada notificación seguía la siguiente distribución-



Por lo tanto, en el 81,9% de los casos se notificaron dos reacciones como máximo.

### **Análisis por grupos terapéuticos.**

Como acaba de verse, el análisis por fármacos individualizados o por síntomas aislados produce una evidente dispersión de datos, lo cual, utilizando una expresión coloquial, son los árboles que no dejan ver el bosque. Por ese motivo

pareció de interés agrupar los fármacos en sus respectivos grupos terapéuticos ATC y los síntomas por síndromes. La sustitución se practicó esencialmente en aquellos casos en que el análisis por principio activo así lo sugirió. Es decir, se buscaron las interacciones producidas por los grupos terapéuticos correspondientes a los fármacos implicados en los emparejamientos más frecuentes, es decir, con una frecuencia igual o superior a 10 (ver tabla a continuación). Así, en principio se buscaron las siguientes asociaciones:

Pareja ATC		Descriptor
C10AA	C10AB	Inhibidores de la HMG CoA Reductasa + Fibratos
C09CA	H02AB	Antagonistas de la angiotensina + Corticoides
B01AC	B01AC	Antiagregantes + Antiagregantes
B01AC	B01AB	Antiagregantes + Heparina
J01AF	C01AA	Macrólidos + Digoxina y derivados
J05AF	J05AF	AntiVIH + AntiVIH
N03AX	N03AG	Antiepilépticos acidos grasos + otros antiepilépticos

De estas asociaciones, la sustitución del principio activo por el grupo terapéutico únicamente aumentó significativamente el número de casos con los fármacos que afectan a la coagulación, es decir, anticoagulantes orales, heparinas y antigregantes. El resto de las combinaciones no modificaron sustancialmente la "n" por lo que no fueron reanalizados. Para un análisis con repercusión clínica práctica se identificaron los casos con algún tipo de hemorragia y a continuación se identificaron los fármacos ocasionantes.

***Síndromes hemorrágicos y grupos terapéuticos implicados.***

Bajo este epígrafe se incluyeron los siguientes términos, tal como fueron cargados en la base: hematemesis, hematoma, hematuria, hemopericardio, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intraabdominal, hemorragia oral, hemorragia pulmonar, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia SE, melenas, rectorragia, ulcera duodenal sangrante. En muchos casos hubo más de un tipo de hemorragia (por ejemplo, hematemesis con melenas), pero a efectos del presente trabajo solamente se consideró el número de casos y no el número de síntomas

**Tabla 33. Síndromes hemorrágicos detectadas y su distribución según edad y sexo.**

Síndrome	Casos	Síndromes acompañantes	Mujer >65	Mujer <65	Varón >65	Varón <65
hemorragia gastrointestinal	39	1 hemorragia SE	16	1	16	6
hematoma	19	1 con hemorragia cerebral	6	1	3	9
hematuria	12	1 con hemorragia gingival	3	1	6	2
melenas	7	1 con hemoptisis	3	0	4	0
hemorragia del tracto respiratorio	6	1 con hemorragia gingival y 1 con hematoma y hemoperitoneo	1	2	2	1
rectorragia	6	-	2	0	4	0
hematemesis	6	3 con melenas	2	2	2	0
hemorragia pulmonar	5	1 con hemorragia oral y hematuria	1	1	1	2
hemopericardio	4	-	2	1	0	1
hemorragia retroperitoneal	2	-	2	0	0	0
ulcera duodenal hemorrágica	2	-	0	1	0	1
hemoptisis	2	1 con epistaxis y 1 hemorragia SE	0	0	2	0
hemorragia intraabdominal	1	-	1	0	0	0

Síndrome	Casos	Síndromes acompañantes	Mujer >65	Mujer <65	Varón >65	Varón <65
hemorragia intracraneal	1	-	1	0	0	0
hemorragia oral	1	-	0	0	1	0
hemorragia SE	1	-	1	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>113</b>	-	<b>41</b>	<b>11</b>	<b>39</b>	<b>22</b>

En general, los síndromes hemorrágicos fueron la RAM más frecuentemente observada, afectando a un 14,9% de las notificaciones descargadas y superando a las alteraciones musculares inducidas por los hipolipemiantes (que fueron algo menos de un 10%). Fueron significativamente más frecuentes en personas mayores de 65 años (70.7%, 62.31% - 79.09%) que en las de menor edad (29,2%, 20.82% - 37.58%) y afectaron por igual a ambos sexos.

En todos los subgrupos de hemorragias se mantuvo el patrón de distribución de edades y sexos, de manera que no se encontraron diferencias significativas en relación con estos factores.

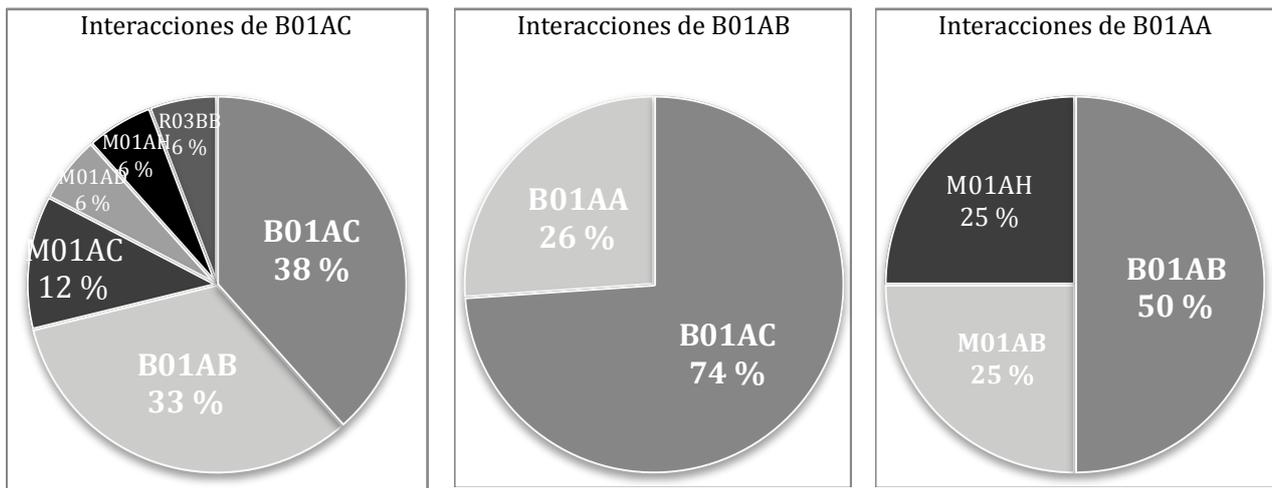
Puede observarse también que, entre todos los subgrupos, la hemorragia gastrointestinal fue la más frecuente, duplicando a los hematomas y triplicando las hematurias.

En cuanto a las asociaciones de grupos terapéuticos ATC implicadas en los síndrome hemorrágicos mencionados arriba, en la tabla XVI se expone un listado de las más frecuentes:

**Tabla 34. Asociaciones ATC implicadas en hemorragias**

Asociación implicada	n
B01AC+B01AC	20
B01AB+B01AC	17

Asociación implicada	n
B01AA+B01AB	6
B01AC+M01AE	6
B01AC+B01AD	3
B01AA+M01AB	3
B01AA+M01AH	3
B01AC+M01AH	3
B01AC+R03BB	3



Destaca la participación de las asociaciones de antiagregantes entre sí o con otros fármacos anticoagulantes. También conviene resaltar la no despreciable frecuencia de la asociación de AINE con anticoagulantes así como los tres casos de asociación de tiotropio con antiagregantes.

De hecho, el grupo terapéutico que estuvo presente con mayor frecuencia fue el de los antiagregantes (58 notificaciones), seguido de las heparinas (45), los AINE (31) y los anticoagulantes orales (23).

En el caso de la HGI, hubo una presencia destacable de AINE, que afectó a 21 de los 39 registros, es decir, un 50% de ellos, en su mayor parte asociados a antiagregantes.

## **CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES**

### **OBSERVADAS**

Como se señaló en material y métodos, parece de interés conocer a qué grupos de la clasificación de Bergk et al (2004) pertenecen las interacciones más frecuentes.

#### **Gemfibrozilo-cerivastatina (73)**

Las alteraciones musculares producidas por esta asociación no están relacionadas con las acciones farmacológicas de ninguno de los dos fármacos, por lo tanto, se trata de una interacción de tipo B.

#### **Irbesartán-prednisona (15)**

Aunque ya se señaló que la producción de tumores no parece una reacción plausible para esta asociación, en cualquier caso sería también una interacción de tipo B.

#### **Tirofibán-AAS (15), tirofiban-heparina (15) y enoxaparina-AAS (10)**

Los síndromes hemorrágicos inducidos por estas asociaciones son interacciones de tipo A pues están relacionadas con sus efectos farmacológicos y con la dosis.

### **Claritromicina-digoxina (12)**

Aunque la interacción detectada no está relacionada con el mecanismo de acción, se trata de un mecanismo farmacocinético, y por lo tanto, es una interacción tipo A.

### **Estavudina-didanosina (11)**

La acidosis derivada de esta interacción no está relacionada con la acción farmacológica ni con mecanismos farmacocinéticos, por consiguiente, es una interacción de tipo B.

### **Lamotrigina-valproico (10)**

Los síndromes dermatológicos derivados de esta asociación no están relacionados con sus acciones farmacológicas, por lo tanto, es una interacción de tipo B.

En el resto de las interacciones registradas existen algunas producidas por la retirada del fármaco, como los 6 casos de metadona-nevirapina, es decir tipo E.

En conclusión, estos datos parecen indicar que la mayor parte de las interacciones registradas, dada su independencia de mecanismos farmacológicos conocidos, son imprevisibles y, por ello, de difícil prevención, asunto sobre el que se volverá a tratar en después.

## Aplicación del algoritmo de Horn et al (2007) a las interacciones observadas.

Según este algoritmo, se puede obtener un número máximo de 11 puntos que corresponderían a las interacciones "ciertas". Los autores establecieron tres categorías de probabilidad, de modo que la puntuación obtenida puede servir de referencia sobre la causalidad. En este caso expondremos solamente dos ejemplos, correspondientes precisamente a las dos interacciones más frecuentemente observada en nuestra serie, es decir, los trastornos musculares inducidos por la asociación cerivastatina/gemfibrozilo, y los síndromes hemorrágicos por la asociación de anticoagulantes/antiagregantes.

En el caso de la **rabdomiolisis inducida por cerivastatina/gemfibrozilo:**

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
¿Existen publicaciones "creíbles" de la interacción en cuestión en el ser humano?	<b>+1</b>	-1	0
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco precipitante?	+1	<b>-1</b>	0

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco objeto?	+1	-1	0
El evento observado es coherente con el curso temporal conocido o razonable de la interacción (comienzo y/o final)?	+1	-1	0
¿La interacción remite cuando se retira el fármaco precipitante sin cambios en el fármaco objeto?	+1	-2	0
¿La interacción reaparece cuando el fármaco precipitante es readministrado sin haber retirado el fármaco objeto?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas para explicar el evento?	-1	+1	0

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
¿El fármaco objeto fue detectado en sangre o en otros fluidos en concentraciones coherentes con la interacción propuesta?	+1	0	<b>0</b>
¿Se confirmó la interacción por cualquier prueba objetiva coherente con los efectos del fármaco objeto (diferente de las concentraciones indicadas en la cuestión anterior)?	<b>+1</b>	0	0
¿La interacción aumentó cuando se aumentó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando ésta se disminuyó?	+1	-1	<b>0</b>

Los casos de rabdomiolisis para cerivastatina no eran conocidos hasta el momento en que se produjo la carga de esta reacción en la base, aunque sí lo era para otros hipolipemiantes. El total de puntos conseguidos fue de 2 puntos sobre 11 posibles, es decir, tendrían que haberse calificado de poco probables.

En el caso de los **síndrome hemorrágicos inducidos por anticoagulantes-antigregantes:**

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
¿Existen publicaciones “creíbles” de la interacción en cuestión en el ser humano?	<b>+1</b>	-1	0
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco precipitante?	<b>+1</b>	-1	0
La interacción observada ¿es coherente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco objeto?	<b>+1</b>	-1	0
El evento observado es coherente con el curso temporal conocido o razonable de la interacción (comienzo y/o final)?	<b>+1</b>	-1	0

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
¿La interacción remite cuando se retira el fármaco precipitante sin cambios en el fármaco objeto?	+1	-2	<b>0</b>
¿La interacción reaparece cuando el fármaco precipitante es readministrado sin haber retirado el fármaco objeto?	+2	-1	<b>0</b>
¿Existen causas alternativas para explicar el evento?	-1	<b>+1</b>	0
¿El fármaco objeto fue detectado en sangre o en otros fluidos en concentraciones coherentes con la interacción propuesta?	+1	0	<b>0</b>
¿Se confirmó la interacción por cualquier prueba objetiva coherente con los efectos del fármaco objeto (diferente de las concentraciones indicadas en la cuestión anterior)?	<b>+1</b>	0	0

Preguntas	Sí	No	Desconocido o no aplicable
¿La interacción aumentó cuando se aumentó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando ésta se disminuyó?	+1	-1	<b>0</b>

Se obtuvieron 7 puntos de 11 posibles, indicando que esta interacción era altamente probable.

Aunque se volverá sobre este asunto, estos dos ejemplos con resultados tan contradictorios ponen de manifiesto la escasa utilidad de este algoritmo para los casos en que la interacción es de tipo B.

### **Aplicación de los criterios STOPP a las interacciones observadas**

Es evidente que la asociación de anticoagulantes está contemplada como inapropiada, pero habría que revisar la historia clínica de los pacientes para determinar la necesidad de utilizar esta clase de medicamentos en combinación. Pero de otro lado, la interacción claritromicina/digoxina no está contemplada en dicha lista, lo cual viene a sugerir que su valor es más relativo que absoluto.

**CAPÍTULO VIII**  
**DISCUSIÓN**

La discusión del presente trabajo tratará no sólo de lo que los resultados obtenidos aportan a los datos existentes sobre el tema, sino que también habrá de considerar los aspectos metodológicos que forman una de sus partes sustanciales.

Aún antes de entrar en la discusión pormenorizada de estos aspectos, conviene hacer algunos comentarios generales.

En primer lugar, los resultados obtenidos son difícilmente comparables con los existentes en la literatura pues es la primera vez que se lleva a cabo un estudio de esta clase utilizando la base de datos de la base FEDRA. Como ya se señaló en los capítulos precedentes, existen datos obtenidos de la base de notificaciones de reacciones adversas de la FDA (Thakrar et al 2007; Tatonetti et al, 2014), de lo cual se deduce el interés que posee esta clase de estudios. Lamentablemente, los objetivos de dichos estudios y los métodos utilizados difieren notablemente de los nuestros, por lo que los resultados no son comparables. En efecto, el objetivo de los citados autores fue validar un procedimiento computacional para identificar las interacciones existentes en dicha base, algunas de ellas desconocidas. El interés de tales estudios está fuera de toda duda, pero en nuestro caso, al hallarse supuestamente identificadas las interacciones, se trataba de confirmarlas y determinar en qué medida afectaban más a los ancianos que a los adultos jóvenes.

Otro comentario general corresponde a la validez de los resultados obtenidos, ya que el material a analizar fue descargado varios años antes de esta presentación. En este sentido, podemos afirmar que a pesar del tiempo transcurrido, los resultados obtenidos siguen siendo igualmente válidos. En efecto, los medicamentos implicados en las interacciones reportadas siguen

estando comercializados en la actualidad, excepto la cerivastatina que fue retirada el año 2002. Y a ello hay que añadir que en su mayoría son medicamentos de uso habitual en la clínica, como puede observarse por los grupos terapéuticos a los que pertenecen, esto es, antiagregantes, anticoagulantes, hipolipemiantes, hipotensores, antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, etc.

Tal vez tiene mayor importancia el cambio introducido en la propia base de datos como consecuencia de la incorporación de los nuevos términos de codificación impuestos por MEDRA. Sin embargo, se trata de cambios en el lenguaje, que no afectan ni a la relevancia clínica de los datos ni a la epidemiología de las RAM observadas. Por consiguiente, desde este punto de vista, y a pesar del tiempo transcurrido los resultados y las conclusiones siguen siendo igualmente extrapolables a la situación actual.

## **COMENTARIOS EN TORNO A LA METODOLOGÍA.**

Como se señaló en la Introducción, una de las tareas más tediosas del presente trabajo fue la organización de los datos para su explotación estadística. Se trata de un aspecto de sumo interés práctico, pues afecta a la viabilidad de cualquier proyecto que contemple el uso de FEDRA con una finalidad semejante a la de este trabajo. El hecho de que los datos se descarguen en tres hojas inconexas, esto es, *casos*, *fármacos* y *reacciones*, hace que su análisis directo se convierta en una tarea prácticamente inviable. En el presente estudio, en que la descarga afectó solamente a 754 registros, el análisis se pudo llevar a cabo gracias a una extraordinaria paciencia y gran

consumo de tiempo. Sobre todo, fue necesario evitar errores en la reestructuración de los datos, lo cual, debido a la inexistencia de recursos automatizados para hacerlo, condujo a un consumo de tiempo abultado.

Tales problemas no existen en las bases de datos de farmacovigilancia de otros países, lo que permite su más fácil explotación estadística, tal como acabamos de señalar para la base de notificaciones de la FDA. Parecería más lógico que los técnicos que han diseñado la base de datos del sistema español posibilitaran la descarga de los datos en una sola hoja en la que ya estuvieran cruzados todos estos datos. Esta es una primera conclusión, que, a modo de sugerencia, debemos plasmar con claridad en el arranque de esta Discusión.

Un segundo aspecto metodológico a considerar es la potencial utilidad de la base FEDRA para la identificación y constatación de reacciones por interacción. Se ha de partir de que los datos descargados corresponden a notificaciones con causalidad "6", es decir, son las que el comunicante o el técnico del sistema ha codificado como una interacción "probable", y en base a este dato se trataría de reacciones documentadas y constatadas en la práctica clínica. Ello tiene la ventaja de que se han analizado interacciones no potenciales sino reales, tal como se había planteado en los objetivos, pero tiene el inconveniente de que en tales condiciones, resulta prácticamente imposible desvelar interacciones nuevas o desconocidas.

Un problema importante es que las reacciones descritas se adjudican en principio a los fármacos que el notificador señala como sospechosos. Cuando en la reacción solamente han intervenido dos fármacos, no hay duda de que ambos son los únicos implicados; sin embargo, cuando en una notificación han sido implicados varios fármacos - que es un caso frecuente - , aunque el

notificador haya señalado a dos de ellos como los más probablemente sospechosos, no es posible descartar que cualquiera de los restantes haya intervenido también, o tal vez alternativamente, en el desarrollo de la reacción. Es más, en muchas ocasiones el notificador no incluye todos los medicamentos que han sido prescritos al paciente sino aquellos relacionados con la reacción. Se trata de limitaciones que deben tenerse presentes la hora de extraer conclusiones, aunque, bien es verdad que las reacciones más frecuentes son atribuibles en su mayoría a la asociación de sólo dos fármacos.

También merece comentario la errática manera en que se codifican muchos de los datos que aparecen en la base. En efecto, en la hoja destinada a los medicamentos, su identificación se ha realizado conforme al código nacional de la especialidad, cuya traducción a la denominación común internacional del principio activo solamente puede hacerse disponiendo del listado de dichos códigos, que no es de acceso libre. Así, de los 2954 medicamentos implicados en nuestro trabajo solamente en 458 aparece el nombre de la especialidad farmacéutica, cuyo principio activo fue codificado numéricamente en sólo 456 casos. El grupo terapéutico de la ATC correspondiente a cada especialidad se ha registrado sólo en 1128 de las 2954 ocasiones, es decir, en menos de un 50% , a lo que debemos añadir que el nivel taxonómico del Grupo se ha adjudicado de manera heterogénea, es decir, se llegó en algunos casos al nivel 3 pero en la mayoría se quedó en el nivel 2. Por otro lado, el descriptivo del grupo terapéutico sólo consta en 454 ocasiones, la indicación clínica conforme a la ICD9 estuvo presente sólo en 1442 ocasiones, de manera codificada, y de manera explícita, que es de mayor utilidad para el investigador, sólo en 503

casos. Se trata, como bien puede evidenciarse, de deficiencias que han afectado seriamente al desarrollo de este trabajo.

La hoja correspondiente a la descripción de las reacciones es tal vez la mejor cumplimentada por parte de los técnicos, pero está estructurada, una vez más, como un listado vertical de síntomas. De esta manera resulta imposible ensamblarla con la hoja de pacientes, en la que sus características se describen en filas, o con la hoja de fármacos.

Con estos comentarios se quiere significar la extraordinaria dificultad que ha supuesto transformar toda la información descargada, en material analizable, así como implementar los datos deficitarios. No resulta fácil buscar las razones por las que el SEFV ha permitido un desorden tan injustificable en la carga de datos cuyo valor es esencial para la explotación de la base. Esta limitación afecta no sólo al estudio de las interacciones sino al de cualquier otro problema que se desee investigar usando este recurso.

Dejando ya estos problemas de organización del material, que fue resuelto de manera suficiente y eficiente, hubo algunos aspectos de carácter estadístico que han de ser tenidos en cuenta a la hora de validar las conclusiones. El primero de ellos es la representatividad de la muestra seleccionada con relación a la totalidad de la base, al igual que el período de tiempo que cubrió.

Teniendo en cuenta la totalidad de las notificaciones acumuladas en la base en el momento de llevar a cabo la descarga, la muestra obtenida vino a representar aproximadamente un 0.9% (769 de 80.000). Pero si se tiene en cuenta el número de notificaciones con grado de sospecha 3 para interacciones, el porcentaje es de aproximadamente un 10%, es decir, 769 de 7500 aproximadamente. Esto significa que la muestra estudiada representa de

manera significativa al total de las interacciones acumuladas en la base, y por lo tanto, las conclusiones obtenidas pueden ser extrapoladas al conjunto de los datos existentes en ella.

En relación con el período de tiempo cubierto por la muestra, se incluyó el momento en que se produjo la aparición de los casos de rabiomiolisis inducidos por cerivastatina/gemfibrozilo y se comprobó la sensibilidad de la base para recoger este evento. Por otro lado se consideró que un período de tiempo como el estudiado fue suficiente para tener una idea global de la frecuencia de carga de las interacciones a lo largo del tiempo. Ya se ha visto en los resultados, y acaba de señalarse también, que la base registró el pico de rabiomiolisis inducido por estatinas. Así mismo se pudo comprobar que la frecuencia de carga de notificaciones con interacciones sigue un comportamiento errático, con meses en los que se produjo la carga de 2 o 3 y otros con 24 o 25. También parece destacable el notable incremento de notificaciones observado en el año 2005, semejante al de 2001, en plena "epidemia" de rabiomiolisis. En este caso, sin embargo, no pudo hallarse ninguna explicación para dicho incremento, por lo que probablemente se deba a un aumento inespecífico, o en todo caso condicionado por las campañas de prevención de problemas derivados de la polimedición. Como no disponemos de datos posteriores a 2005, es preferible no caer en conjeturas sin base sólida.

Un déficit importante del trabajo realizado ha sido la carencia de un grupo de control con el que comparar los resultados obtenidos. En nuestro caso hubiese sido de gran valor disponer de los datos correspondientes a las notificaciones sin interacciones cargadas durante el mismo período de tiempo, pues de ese

modo se podrían haber realizado estudios estadísticos inferenciales, tales como la odds ratio para determinar la desproporcionalidad en algunos de los casos registrados. Sin embargo, el esfuerzo que se hubiera requerido para organizar todos esos datos hubiese supuesto probablemente la inviabilidad del trabajo. En tal sentido, creemos que la presente aportación supone al menos un estudio piloto que merece la pena ser continuado para confirmar, o descartar, algunas dudas que han surgido a raíz de su realización. Por ejemplo, se podría aquilatar si la producción de tumores que ha sido registrada con la asociación de corticoides con los ARAII es un artefacto de codificación o una reacción a tener en cuenta.

## **COMENTARIOS GENERALES RELATIVOS A LAS INTERACCIONES ANALIZADAS.**

### **Influencia de la edad y el sexo.**

Como ya se expuso en los resultados, la mayor parte de las interacciones aparecieron en mujeres y en personas de más de 65 años, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Este dato, aún sin valor estadístico, coincide con los reportados en la literatura por distintos autores (Routledge et al, 2003; Rozenfeld, 2003; Chutka et al, 2004; Elliot, 2006; Nguyen et al, 2006). Dada la clara tendencia de las diferencias observadas, seguramente se trata de un déficit atribuible al tamaño de la muestra utilizada.

Razones para estas diferencias entre edades resultan lógicas considerando las peculiaridades fisiológicas y patológicas de los ancianos. Es de conocimiento común que los cambios en las características farmacocinéticas afectan especialmente a los sujetos de edad, y de otro, que el padecimiento de un

mayor número de enfermedades les hacen más vulnerables a los efectos adversos de los fármacos.

En cuanto a la mayor incidencia de interacciones en las mujeres, es igualmente atribuible a una extensión de lo que ocurre con las reacciones adversas en general, que se sabe que son más frecuentes en ellas. Los mecanismos que sustentan este fenómeno no son plenamente conocidos, aunque probablemente pueden aducirse factores farmacocinéticos (metabolismo hepático más lento, menor volumen de agua corporal) para explicarlo.

Por lo tanto, los datos hallados en nuestro trabajo confirman otras aportaciones previas.

### **Influencia de la polifarmacia**

De mayor interés, por sorprendentes, resultan los datos relacionados con la polifarmacia. Es un concepto generalmente bien establecido que existe una relación directa entre el número de fármacos administrados y el desarrollo de interacciones, y lo que es más importante, que esta circunstancia es creciente y más frecuente en los ancianos (Gorard, 2005; Hajjar, 2007; Hilmer, 2009; Guthrie, 2015). Los datos obtenidos en nuestro trabajo no son coherentes con este concepto, ya que la mayor parte de interacciones aparecieron en sujetos a los que hay registrados solo dos o tres fármacos, y además, no hubo diferencias etarias, ni de sexo, entre ellos. De manera concreta pudo evidenciarse que solamente 60 notificaciones del total correspondieron a pacientes en los que se hubiera registrado que estaban utilizando cuatro o más fármacos.

No obstante debe hacerse hincapié en que no se tiene la garantía de que los medicamentos que aparecen en las notificaciones hayan sido los únicos prescritos. Parece necesario insistir en este punto, ya que FEDRA es una base de datos para generar señales de alerta más que analizar prevalencias.

## **Fármacos implicados**

Podemos afirmar que aunque el número de medicamentos utilizados por los pacientes fue relativamente bajo, sí hubo una notoria variedad, es decir, nada menos que 201 grupos terapéuticos en 754 pacientes. Para constatarlo basta con repasar la lista de los medicamentos presentada en la página 78. Esto contribuyó a la escasa proporción de emparejamientos repetidos, salvo para los casos de los hipolipemiantes y los anticoagulantes. No cabe duda de que muchas de las asociaciones que no se repitieron más de cuatro veces poseían un relevante interés clínico, y tal vez merezcan un estudio "post hoc", pues no formaron parte del objetivo de este trabajo.

Ya ha quedado dicho que el número de fármacos involucrados en las interacciones más frecuentes en nuestra serie, o sea aquellas que aparecieron en cuatro ocasiones como mínimo, fue solamente de un 10% del total. Este dato posee interés por cuanto supone una ayuda para centrar los programas de prevención de interacciones. En otras palabras, con la debida prudencia, puede elaborarse un listado con los medicamentos más habitualmente causantes de interacciones en el anciano. Este listado, por otra parte, muestra que los medicamentos incluidos en otros índices de riesgo, no coinciden con nuestros resultados. Por ejemplo, la conocida como "lista de Beers", en su versión original, resulta de poca utilidad para prevenir interacciones a partir de los

hábitos de prescripción españoles, pues medicamentos de interés clínico relevante, de amplio uso y riesgos constatados, como los antiagregantes, no estaban incluidos en ella, y viceversa, la mayoría de los medicamentos de dicha lista no aparecen entre los que se han detectado en nuestra serie.

Esto nos lleva a insistir una vez más en evitar las excesivas generalizaciones o las rígidas aplicaciones de las bases computacionales que se apoyan solamente planteamientos teóricos o potenciales.

Una de las cuestiones que llamaron la atención fue la existencia de fármacos que fueron utilizados reiteradamente pero sin participar en emparejamientos frecuentes. A este respecto, conviene recordar que una de las razones para llevar a cabo este trabajo fue la de disponer de series de interacciones frecuentes que permitieran la realización de estudios epidemiológicos. Por consiguiente, se consideró que los emparejamientos con una "n" menor de cuatro no cumplían con requisitos mínimos para ello. No obstante, hubo fármacos, como es el caso del acenocumarol, que aparecieron hasta en 47 ocasiones de manera individual, pero que apareció combinado solamente siete veces. La explicación de este fenómeno es que dichos fármacos se dispersaron formando parejas variadas con otros fármacos igualmente diferentes entre sí. Precisamente, esta fue una de las razones por las que también se hizo el análisis por grupos terapéuticos, intentando reducir dicha dispersión, lo que se consiguió al menos en el caso del acenocumarol, como se tendrá ocasión de comentar más abajo.

Al revisar los emparejamientos más frecuentes, es decir, aquellos con una frecuencia superior a cuatro, resulta evidente que se trata de combinaciones habituales en la práctica clínica, casi siempre justificadas.

Aunque puede hacerse un análisis pormenorizado de cada una de las interacciones más frecuentes, pareció suficiente, por coherencia con el objetivo del presente estudio, centrarlo en los ocho casos en que se registró una frecuencia de emparejamientos superior a 10.

Debe destacarse el hecho de que prácticamente en todos los casos, los pacientes recibieron otros medicamentos por lo que se consideró de interés analizar la influencia que dichos tratamientos acompañantes pudieron ejercer en el desarrollo de la interacción. Desde este punto de vista, de modo general, y salvo en el caso de las alteraciones en la coagulación, los medicamentos acompañantes no tuvieron relación clara con la reacción adversa detectada. En efecto, alprazolam, paracetamol o irbesartán, no parecen guardar relación con la rabdomiolisis inducida por hipolipemiantes; o la modificación de los niveles de digoxina producida por claritromicina no parece que deba afectarse por la administración conjunta de josamicina, amiodarona o verapamilo. Sin embargo, la adición de heparina a la asociación tirofibán/aspirina, sí que aumenta la actividad anticoagulante de ésta. Por ello, el análisis conjunto de los fármacos anticoagulantes pareció estar justificado.

Estos comentarios están de acuerdo con el hallazgo de que la polifarmacia, de manera inespecífica, no incrementa el riesgo de interacciones; pero sí se incrementa el riesgo cuando la polimedicación se realiza con medicamentos que actúan de manera sinérgica.

## **COMENTARIOS A LAS INTERACCIONES DETECTADAS**

### **Comentarios a la interacción cerivastatina/gemfibrozilo.**

Se trata de una interacción que ya ha sido analizada ampliamente por distintos autores y por ello restringiremos nuestros comentarios a algunos detalles concretos. En primer lugar, el hecho de que el período de estudio incluyera los años en que surgió el problema "mediático" de la combinación de estos fármacos, nos dio la oportunidad de revisar el impacto global de la interacción en la base de datos, que fue además la más frecuentemente detectada en nuestra serie. Como pudo verse en los resultados el término más frecuentemente utilizado para notificar el problema clínico fue el de rabdomiolisis, lo cual resulta sorprendente pues su diagnóstico requiere pruebas clínicas y bioquímicas que, sin embargo, no quedaron constatadas en la tarjeta amarilla. Por ejemplo, el aumento de la CPK o la alteración de las enzimas hepáticas no se registró más que en un reducido número de casos. Ello significa que el diagnóstico fue "excesivo" o que las pruebas bioquímicas no fueron incluidas en las notificaciones. Estos detalles poseen interés por cuanto que algunos de los casos de rabdomiolisis anotados pudieron corresponder al "efecto llamada" en el momento en que se descubrió el problema. Aunque las decisiones administrativas sobre la estatina en cuestión se tomaron sobre una base científica sólida, no se tienen garantías de la exactitud del diagnóstico en todos los casos acumulados en FEDRA. De cualquier modo, según el análisis secundario practicado, parece deducirse que la combinación cerivastatina/gemfibrozilo aumenta el riesgo de padecer rabdomiolisis en comparación con otras asociaciones de estos mismos

fármacos, lo cual habla a favor de la especificidad de la relación de dicha asociación con la reacción muscular detectada.

Por lo que respecta a uno de los objetivos de la presente tesis, es decir, la relación de las interacciones con la edad y el sexo, esta reacción adversa afectó por igual a hombres y mujeres así como a adultos jóvenes y a ancianos. Con un valor meramente anecdótico, la evolución temporal de la aparición de casos aportó un hecho sorprendente. Durante el año 2000 se registraron 12 casos, que fueron triplicados en el 2001 y la mayoría de ellos, 28, acontecieron en el primer semestre de dicho año. A lo largo de 2002 aún se registraron cuatro casos y la cola se mantuvo hasta 2005 con un caso anual. Debe recordarse que la cerivastatina se retiró del mercado en agosto de 2001, y en efecto, se produjo un descenso abrupto de notificaciones a partir de ese momento, pero resulta difícil de explicar que no desaparecieran hasta tres años después.

### **Comentarios a la interacción Irbesartán/prednisona**

De sorprendente cabe calificar las reacciones adversas producidas por esta asociación, consistentes en tumores y infecciones fúngicas. Como se señaló en los resultados, los pacientes afectados eran trasplantados renales, lo que justifica el empleo de esta combinación, e incluso la aparición de una infección fúngica por inmunosupresión, pero la aparición de tumores es inverosímil. Resulta más lógico concluir que se trata de una codificación deficitaria o de notificaciones erróneas, pero no deja sorprender que tales déficits o errores se hayan acumulado precisamente en la asociación de estos dos medicamentos, y aún más, que las notificaciones tengan números de carga correlativos y

procedan del mismo Centro, esto es, del Centro 9. Aunque el test estadístico señala la posibilidad de que esta asociación aumente el riesgo de padecer un proceso tumoral, parece claro que se trata de un resultado artefactado. La búsqueda bibliográfica correspondiente no arrojó ninguna publicación que confirmase esta reacción adversa. Por consiguiente, parece conveniente advertir sobre la necesidad de que los datos que se cargan en la base FEDRA estén todo lo depurados que se pueda.

### **Comentarios a la interacción Tirofibán/aspirina, tirofibán/heparina**

Por los motivos que se indican en Resultados estas asociaciones fueron estudiadas conjuntamente. Es destacable el hecho de que los cuadros hemorrágicos derivados de su uso afectan principalmente a personas de edad superior a los 65 años, sin influencia del sexo. Aunque se proponen mecanismos fisiopatológicos para explicar este fenómeno, se trata en su mayor parte de conceptos teóricos inespecíficos, por lo que se sugiere la realización de estudios conducentes a aclararlo.

### **Comentarios a la interacción claritromicina/digoxina**

El aumento de niveles de digoxina producido por los macrólidos es una interacción bien conocida. La digoxina es un sustrato de la glicoproteína P necesaria para su metabolismo hepático; los macrólidos inhiben este mecanismo y originan un incremento de los niveles plasmáticos (Hughes y Crowe, 2010). Aunque cabe suponer que esta interacción originó problemas por intoxicación digitálica, este dato no está constatado en las notificaciones.

Desde un punto de vista estadístico parece claro que el aumento de riesgo de sufrir un incremento de niveles se asocia de manera específica al emparejamiento claritromicina/digoxina.

En nuestra serie, aparentemente, el mayor número de casos correspondió a mujeres mayores de 65 años, aunque no de manera estadísticamente significativa (dado el pequeño número de sujetos afectados). Zapater et al (2002) han estudiado de manera prospectiva esta interacción en ancianos y casualmente la mayor parte de los afectados eran mujeres, pero no hacen comentarios al respecto. Es evidente que para tener una visión más ajustada a la realidad, sería conveniente ampliar el estudio al conjunto de la base para comparar con los pacientes que han recibido la asociación y no han manifestado problemas en los niveles, y analizar si afecta más a mujeres mayores de 65 años.

### **Comentarios a la interacción estavudina/didanosina**

El daño mitocondrial producido por estos fármacos origina hiperlactacidemia, una reacción adversa bien conocida. En un estudio con más de 800 pacientes Boubaker et al (2001) pudieron hallar que la estavudina es el fármaco con mayor riesgo de producir acidosis, se acompañe o no de didanosina. En efecto, casi un 75% de los pacientes tratados con estavudina muestra esta reacción adversa. En dicho estudio no pudo hallarse factores demográficos asociados a este fenómeno.

Por consiguiente, nuestros datos confirman los hallados en la literatura.

De otro lado, la mayor incidencia en sujetos menores de 65 años se justifica por el curso natural de la enfermedad y la menor esperanza de vida de los sujetos afectados por el VIH.

### **Comentarios a la interacción lamotrigina/valproato**

Aunque ambos medicamentos pueden inducir cuadros dermatológicos como los registrados en nuestra serie, lamotrigina parece responsable de la mayor parte de ellos. Por lo tanto, no es fácil deducir que los casos observados sean producidos por una interacción real entre ambos. En cualquier caso, llama la atención la concentración de casos en personas de sexo femenino mayores de 65 años. De acuerdo con los datos disponibles, la mayor parte de estas reacciones aparecen en sujetos jóvenes y afectan por igual a ambos sexos. Por ello sería de interés completar el estudio explorando cual es la situación en el conjunto de la base de datos.

### **Comentarios a la interacción enoxaparina/aspirina**

La asociación de heparinas con antiagregantes volverá a ser discutida más abajo; baste decir aquí que el aumento en el riesgo de hemorragia producido por esta asociación no puede atribuirse a tal asociación "per se" ya que las asociaciones de cualquiera de ambos fármacos con cualquier otro parecen producir un incremento de tal riesgo.

## **ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS**

Se trata de uno de los aspectos de mayor interés y complejidad de los analizados en el presente trabajo. En efecto, como ya se indicó, los diferentes términos utilizados para describir las 1279 RAM vistas en los 754 pacientes, fueron 287. Estos términos correspondieron a síntomas que en muchas ocasiones pertenecían a un mismo síndrome o cuadro clínico, cual es el caso de las mialgias, la insuficiencia renal aguda y la rabdomiolisis. Ello significa que el diagnóstico de una RAM en términos clínicos es un tema abierto a discusión ya que se trata de establecer cual de esos términos es jerárquicamente superior desde el punto de vista clínico. Es evidente que la introducción de los nuevos sistemas de codificación que utilizan el diccionario MEDRA y los procesos de búsqueda mediante términos preferentes han supuesto un notable avance, pero existe una ingente información acumulada con anterioridad a la introducción de tales sistemas que no se beneficia todavía de tales procedimientos.

Un segundo problema es que muchos de los síntomas que aparecen en la gráfica de la página 103 con una frecuencia superior a 10, se asocian a un escaso número de los emparejamientos entre grupos ATC descritos en la gráfica de la página 105, en la que se describen los más frecuentes. Ello significa que existe una evidente dispersión de asociaciones fármacos-síntomas que impide un análisis epidemiológico como el que se pretendía. Probablemente, la agrupación de los síntomas en una manera similar a la agrupación de los fármacos mediante la clasificación ATC, podría permitir un análisis estadístico más productivo.

Un tercer tema a destacar es que en la mayor parte de las notificaciones, es decir, en un 80% de ellas, se utilizaron dos términos como máximo para describir la reacción, y nada menos que en un 60% solamente un término. Esto tiene la ventaja de disminuir la dispersión de entidades nosológicas descritas pero también la desventaja de empobrecer el lenguaje clínico diagnóstico.

## **ANÁLISIS DE LOS GRUPOS ATC EMPAREJADOS.**

Por las razones aducidas en Resultados, este análisis se centró en los grupos ATC de fármacos que afectan la coagulación hemática, y por ello causantes de cuadros hemorrágicos.

Por su repercusión clínica práctica es necesario enfatizar la elevada frecuencia de los cuadros hemorrágicos y de ellos las hemorragias gastrointestinales derivadas de la combinación de anticoagulantes entre sí o con antiagregantes, las cuales afectaron significativamente y por igual a hombres y mujeres mayores de 65 años. Con independencia de los mecanismos fisiopatológicos que puedan hallarse implicados en el mayor riesgo para los ancianos, parece incuestionable la necesidad de revisar las prescripciones de estos medicamentos en los ancianos. Aunque existen datos previos que alertan de este riesgo, se trata de estudios retrospectivos o de riesgos potenciales, lo que confiere a nuestro trabajo un valor objetivo de considerable interés.

Por último, es de destacar la contribución de la asociación de AINE (excluyendo AAS) con anticoagulantes al desarrollo de cuadros hemorrágicos, lo cual es otro motivo para la revisión de esta clase de prescripciones en los sujetos de edad.

## **CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES**

### **OBSERVADAS.**

Uno de los objetivos secundarios del presente trabajo ha sido tratar de obtener conclusiones de aplicación práctica para la prevención de interacciones en el anciano. En este sentido, determinar qué tipos de interacción son previsibles posee un evidente interés y para ello la clasificación de Bergk et al (2004) puede aportar datos útiles. De todas las interacciones detectadas en nuestra serie, solamente las asociaciones de anticoagulantes y la de claritromicina con digoxina, pueden considerarse prevenibles, en tanto que el resto son difícilmente previsibles. Por ejemplo, en el caso de los hipolipemiantes, la rhabdomiolisis es ahora prevenible una vez que se descubrió el problema, pero en los momentos iniciales no se podía prever ya que no existían publicaciones que alertasen del problema ni había mecanismos farmacodinámicos ni farmacocinéticos que así lo sugirieran. En conclusión, una buena proporción de interacciones no son previsibles por más que se insista en ello.

### **EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE HORN ET AL .**

De los ejemplos de los anticoagulantes y de los hipolipemiantes, resultó evidente que este algoritmo es de un valor limitado para establecer la causalidad de los fármacos intervinientes en una interacción. En efecto, en el caso de los anticoagulantes, el algoritmo da resultados coherentes con la realidad pero en el de los hipolipemiantes el resultado no parece racional. Estimamos que el defecto fundamental de este algoritmo estriba en la suposición de que un fármaco que ya ha sido prescrito va a modificar su efecto por la introducción de un segundo fármaco. Esta situación no se corresponde

con la realidad en muchas ocasiones, ya que es frecuente que se prescriban dos fármacos simultáneamente. Por otra parte, muchas de las preguntas del cuestionario resultan difícilmente cumplimentables, lo cual hace que de los once puntos posibles el total contestado solamente alcance la mitad o menos. Ello hace que el resultado sea excesivamente ambiguo.

En conclusión, parece conveniente proponer la confección de un nuevo algoritmo, específico para interacciones, que contemple la situación real de los pacientes que reciben simultáneamente varios fármacos, los cuales pueden interaccionar por diferentes mecanismos, a veces también de manera simultánea.

## CONCLUSIONES

Los métodos utilizados, los resultados obtenidos y su posterior discusión permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. La base de datos FEDRA posee una extraordinaria riqueza de datos, pero su explotación estadística a partir de los sistemas de descarga vigentes presenta serias dificultades dada la disociación de los datos correspondientes a pacientes, fármacos y reacciones adversas. En consecuencia, se propone una corrección en origen de estas importantes dificultades técnicas.

2. Con independencia de su relación con la edad y el sexo de los pacientes implicados, y en contra de lo habitualmente aceptado, nuestros resultados no permiten sustentar la hipótesis de una relación directa de la polifarmacia con el desarrollo de interacciones. En este sentido, las deficiencias de la propia base de datos deben ser consideradas a la hora de interpretar este resultado.

3. Aunque se acepta habitualmente que las interacciones afectan más frecuentemente a personas de edad y a mujeres, en términos estadísticos tales diferencias no alcanzaron significación.

4. Si bien los pacientes recibieron un variado arsenal terapéutico, los fármacos que formaron parte de asociaciones frecuentes mostraron una menor dispersión, lo que posibilita identificar grupos de fármacos cuyo uso en

asociación entraña un mayor riesgo de producir interacciones constatables en la clínica. Una conclusión semejante cabe deducirse de la asociación de grupos ATC entre sí.

5. En relación con los fármacos a que hace referencia el punto anterior y con independencia de la consabida interacción entre hipolipemiantes, es necesario destacar por la frecuencia y trascendencia clínica de las reacciones registradas, el conjunto de fármacos modificadores de la coagulación hemática, considerados tanto de manera individual como agrupados según la ATC. En efecto, el uso combinado de tales fármacos supone un elevado riesgo de hemorragias de localización heterogénea y elevada gravedad. Dichos problemas afectaron por igual a mujeres y hombres, y fueron significativamente más frecuentes en personas mayores de 65 años.

6. Merece la pena llamar la atención sobre la conveniencia de revisar la codificación de las reacciones adversas con el fin de evitar diagnósticos que pueden originar confusión, cual ha sido el caso del desarrollo de tumores aparentemente producidos por la asociación prednisona/irbesartán.

7. La prevención y el diagnóstico de interacciones continúa siendo un problema de difícil solución tal como se desprende de los resultados de aplicar los algoritmos de Bergk et al y de Horn et al. Aparte de tener una utilidad limitada, los datos obtenidos con estos procedimientos indican que solamente las interacciones que poseen un mecanismo farmacocinético o farmacodinámico de potenciación podrían ser objeto de prevención.

8. En definitiva, si bien la base de datos FEDRA representa un relevante recurso para el estudio de interacciones reales, las dificultades para cruzar datos de pacientes, fármacos y reacciones, limitan su utilidad y consideramos que el presente estudio puede considerarse como un análisis piloto que debería ser completado con la ampliación de la muestra y la incorporación de un grupo control.

## BIBLIOGRAFÍA

Aronson JK. In defence of polypharmacy. *Brit J Clin Pharmacol* 2004; 57:119-120.

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1825-32.

Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jul;76(1):85-96.

BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. [www.portalfarma.com/inicio/botplus20](http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20).

Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2001; 1;33:1931-7.

Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007 ;5(3):263-303.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th (twelve) edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Calvet, M. Díez de Ulzurrun, M.T. Pérez y J. Esteras. Interacciones farmacológicas en tratamientos crónicos: medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural. Aten Primaria 2001; 27: 33-7.

Crooks J, O'Malley K, Stevenson IH. Pharmacokinetics in the elderly. Clin Pharmacokinet. 1976;1(4):280-96.

Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. Mayo Clin Proc. 2004 Jan;79(1):122-39.

Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher PF, Alfonso J. Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44:235-7.

Drug Interaction Facts 2015 1st Edition by David S. Tatro. Facts and comparison.

Drug interactions appendix of the British National Formulary. <https://www.medicinescomplete.com>.

Duda S, Aliferis C, Miller R, Statnikov A, Johnson K. Extracting drug-drug interaction articles from Medline to improve the content of drug databases. AMIA 2005 Symposium Proceedings Page - 216.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000 7;356(9237):1255-9.

EIDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther.* 2007;14:488-98.

Elliot RA. Problems with the medication use in the elderly: an australian perspective. *J Pharm Pract Res* 2006 36:58-66.

Fernández E. Inappropriate multiple medication and prescribing of drugs in elderly patients: do we do what we can? *Aten Primaria.* 2006;38:476-82.

Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* 6ª Edición. Elsevier, 2014.

Gavilán E, Morales MT, Hoyos JA, Pérez AM. Inappropriate multiple medication and prescribing of drugs immobile elderly patients living in the community. *Aten Primaria.* 2006 Nov 30;38(9):476-80.

Fuhr U. Improvement in the handling of drug–drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:167–171.

Gorard DA. Escalating polypharmacy. *Q J Med* 2006; 99:797-800.

Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V and Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine* (2015) 13:74 DOI 10.1186/s12916-015-0322-7.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5:345-51.

Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions analysis and management* 2010. Lippincott Williams & Wilkins. Fifth edition.

Hilmer SN, Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:86-8.

Horn JR, Hansten PD, and Chan L. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80.

Hughes J, Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Sci*. 2010;113:315-24.

Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther*. 2005, 30:583-590.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247-54.

Kuhn-Thiel A, Weiss C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31:131–140.

Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (OLd people Drugs & dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:130-3.

Leal M, Abellán J, Casa MT, Martínez J . Paciente polimedicado: ¿conoce la posología de la medicación?, ¿afirma tomarla correctamente? *Aten Primaria* 2004;33(9):451-6.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:809-17.

McLean AL, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56:163-184.

Meadows M. Medication use and older adults FDA consumer magazine July-August 2006 [http://www.fda.gov/fdac/features/2006/406\\_olderadults.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2006/406_olderadults.html).

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–245.

Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4:36-41.

Ogilvie RI. Evaluations of drug interactions *Can Med Assoc J.* 1977; 116(2): 139, 141.

Poirier TI, Giudici RA. Drug interaction microcomputer software evaluation: the Medical Letter Drug Interactions Program. *Hosp Pharm.* 1990;25:458-61.

Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 2008;24:2867-78.

Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*, 4.<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 1991: 18- 45.

Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;57(2):121-6.

Rozenfeld S. Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19:717-724.

Shapiro L, Shear N. Drug–drug interactions: How scared should we be? *JAMC* 1999; 161 (10):1266-7.

Speroff L, H. Glass RH, G. Kase NG. *Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Williams & Wilkins.

Steinman MA. Polypharmacy and the balance of medication benefits and risks. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5:314-6.

*Stockley's Drug Interactions*. Ed. Karen Baxter. Pharmaceutical Press. London, 2008.

Tatonetti N, Fernald G, Altman R. A novel signal detection algorithm for identifying hidden drug-drug interactions in adverse event reports. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:79-85.

Thakrar B, Grundschober S, Doessegger L. Detecting signals of drug–drug interactions in a spontaneous reports database. *Br J Clin Pharmacol* 2007 64:489–495.

The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel.. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*. 2012; 1-16.

Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39:1731-8.

Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53.

Valderrama E, Rodríguez-Artalejo F, Palacios A, Gabarre A, Pérez del Molino J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Revista Española de Salud Pública*; Vol 72, No 3 (Año 1998) [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57271998000300006&Ing=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57271998000300006&Ing=es&nrm=iso&tIng=es).

van Roon EN<sup>1</sup>, Flikweert S, le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, Brouwers JR Clinical relevance of drug-drug interactions : a structured assessment procedure. *Drug Saf*. 2005;28(12):1131-9.

Vogt W. Status of the elderly in our society. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1986;36:323-6.

Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2289–91.

WHO Statistical Information System. <http://www.who.int/whosis/en/>.

Wongpoowarak W, Wongpoowarak P. Unified algorithm for real-time detection of drug interaction and drug allergy. *Comp Meth Programs in Biomed* 2002; 68: 63–72.

Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc.* 2005;11:51-6.

Zapater P, Reus S, Tello A, Torrús D, Pérez-Mateo M, Horga JF. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:601-6.