

Interacciones farmacológicas en geriatría

Consuelo Pedrós Cholvi y Josep Maria Arnau de Bolós

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Una interacción farmacológica (IF) se produce cuando los efectos de un fármaco son modificados por la presencia de otro fármaco, un preparado fitoterapéutico, un alimento o alguna sustancia química ambiental. En esta revisión sólo se abordarán las interacciones entre medicamentos. En general, y con finalidad didáctica podemos hablar de un fármaco "objeto" de la IF y de cómo sus efectos son modificados por otro fármaco "precipitante".

Las consecuencias de la IF pueden ser perjudiciales si ésta causa un incremento en la toxicidad o una reducción de la eficacia del fármaco objeto. El objetivo de esta revisión es ofrecer información sobre algunas IF que pueden ocurrir en pacientes ancianos y cómo pueden conducir a la aparición de efectos indeseados, y proponer estrategias para su detección, manejo y prevención¹.

CLASIFICACIÓN

El mecanismo de las IF puede ser farmacocinético o farmacodinámico¹.

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas en las que se alteran la absorción, distribución, metabolización o excreción de los medicamentos. Como consecuencia, pueden producirse cambios en las concentraciones plasmáticas y en la respuesta clínica de alguno de los medicamentos implicados (tabla 1). Las interacciones farmacocinéticas más frecuentes son las que afectan a medicamentos que se metabolizan a través de las diferentes isoenzimas del citocromo P450¹.

Las interacciones farmacodinámicas están relacionadas con la actividad farmacológica de los medicamentos implicados (tabla 1). Ocurren cuando se utilizan medicamentos que tienen actividad farmacológica sinérgica o aditiva (con lo cual se amplifican sus efectos) o, por el contrario, uno de ellos es antagonista de otro (con lo cual se reducen los efectos del segundo)^{1,2}.

INCREMENTO DEL RIESGO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Los pacientes de edad avanzada tienen un alto riesgo de IF. Con frecuencia están recibiendo varios medicamentos y presentan varias comorbilidades. Otros factores como la variabilidad interindividual, la fragilidad y la reducción de la homeostasis incrementan la complejidad de manejo de las IF en los ancianos¹.

De hecho, las enfermedades y los cambios fisiológicos inducidos por el envejecimiento alteran la eliminación renal y el metabolismo hepático de los medicamentos. Estas alteraciones farmacocinéticas pueden contribuir a la presentación de efectos indeseados por interacciones farmacocinéticas que en pacientes jóvenes no tendrían apenas repercusión clínica (p. ej., cuando 2 medicamentos compiten por la misma enzima metabolizadora, como dexametasona y fenitoína, pudiendo incrementarse los valores plasmáticos de fenitoína y presentarse toxicidad). También la tasa de filtrado glomerular disminuye con la edad. Una IF que produce una disminución en la eliminación renal de un medicamento, en presencia de una capacidad de eliminación renal disminuida puede conducir a toxicidad en un paciente anciano vulnerable².

Por otra parte, por las alteraciones farmacodinámicas relacionadas con la edad, pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas producidas por IF pueden ser significativos en pacientes ancianos. Así, algunos medicamentos, como anticolinérgicos, benzodiazepinas y opiáceos, tienen más efecto en pacientes de edad avanzada. Esta mayor sensibilidad a los efectos farmacológicos frecuentemente se manifiesta en forma de reacciones adversas².

En cuanto a la polifarmacia, frecuente en los pacientes de edad avanzada, cabe señalar que el riesgo de IF se incrementa con el número de fármacos administrados. Se ha estimado que la probabilidad teórica de que se presente una IF es del 50% cuando un paciente está tomando 5 medicamentos y que se incrementa hasta el 100% cuando el número de medicamentos es 7².

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

La información disponible sobre IF potenciales es muy extensa. Sin embargo, los estudios farmacoepidemiológicos

Correspondencia: Dra. C. Pedrós.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: cpedros@csub.scs.es

Recibido el 24-4-2008; 24-4-2008.

Tabla 1. Ejemplos seleccionados de interacciones farmacológicas^{7,8}

Resultado de la interacción	Fármaco objeto*	Mecanismo	Fármaco precipitante*
Hemorragia	Anticoagulantes orales	Farmacocinético Aumento de concentraciones de anticoagulantes por inhibición de su metabolismo hepático inducida por amiodarona	Amiodarona
Rabdomiólisis	Simvastatina	Farmacocinético Aumento de las concentraciones de simvastatina por inhibición del CYP3A4 inducida por claritromicina	Claritromicina
Bradiarritmia	Digoxina	Farmacocinético Aumento de las concentraciones de digoxina por disminución de su eliminación renal como consecuencia del deterioro de la función renal inducido por diclofenaco	Diclofenaco
Hemorragia	Aspirina	Farmacodinámico Suma de efectos antiplaquetarios	Clopidogrel
Hiperpotasemia	IECA	Farmacodinámico Incremento de las concentraciones de potasio por suma de efectos	Espironolactona
Depresión respiratoria	Tramadol	Farmacodinámico Suma de efectos depresores de sistema nervioso central	Diazepam

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

*En el caso de interacciones farmacodinámicas, cualquiera de los medicamentos implicados puede actuar como fármaco objeto o como fármaco precipitante.

cos de calidad que han valorado su incidencia en la práctica habitual y los que han estudiado la aparición de acontecimientos clínicos relevantes asociados a las IF son escasos.

En un estudio europeo se vio que casi la mitad de los pacientes ancianos estaba tomando medicamentos que potencialmente podían dar lugar a IF y que un 10% de estas potenciales IF podían tener consecuencias graves (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio, anticoagulantes orales y antiinflamatorios no esteroideos)³. Como es lógico pensar, la incidencia de reacciones adversas por IF en ancianos es menor que la de IF potenciales, pero es un problema relevante.

En una revisión de estudios de IF como causa de ingreso hospitalario se vio que en la población general la proporción oscilaba entre el 0,1 y el 2,6%. En pacientes mayores de 65 años aumentaba hasta el 4,8%⁴. En estos estudios se ha constatado que unos pocos medicamentos eran los responsables de la mayoría de las IF y que, en general, las interacciones eran conocidas. Las consecuencias clínicas se relacionaban con los efectos de los fármacos objeto de la interacción.

En cambio, la magnitud del problema de las IF con consecuencias clínicas relevantes en pacientes atendidos de forma ambulatoria o en consultas externas, o bien durante el ingreso en el hospital no se ha evaluado en estudios farmacoepidemiológicos. Por tanto, no se dispone de estimaciones sobre su influencia en variables como, por ejemplo, necesidad de derivación o prolongación de la estancia hospitalaria.

PREVENCIÓN

En muchas ocasiones, las IF en pacientes de edad avanzada representan un problema prevenible¹. Las siguientes son algunas recomendaciones básicas a seguir para conseguir este objetivo.

En un primer nivel, en cada visita médica es imperativa una minuciosa anamnesis farmacológica, incluyendo medicamentos de venta sin receta y hierbas medicinales. Es posible que el médico que atiende al paciente no tenga información sobre medicamentos prescritos por otro clínico o que el paciente toma como automedicación^{1,2}.

Por otra parte, para reducir la incidencia de reacciones adversas por IF en los pacientes de edad avanzada es necesario limitar los medicamentos prescritos a los esenciales, administrarlos durante el período más corto posible, y reevaluar periódicamente la necesidad de continuar su uso. En los casos en que se requiera una monitorización específica, se debe proporcionar a los pacientes la información necesaria⁵.

En cuanto a los medicamentos concretos con mayor riesgo de producir IF, resulta imposible recordar todas las IF clínicamente relevantes, pero hay ciertos principios que conviene tener en cuenta. En primer lugar, se debe tener especial precaución con fármacos de margen terapéutico estrecho (p. ej., anticoagulantes, antiepilépticos, hipoglucemiantes, digoxina, etc.). En segundo lugar, es necesario recordar los fármacos que son inductores de enzimas importantes por estar implicados en la metabolización de muchos otros medicamentos (p. ej., antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de la recaptación de serotonina, etc.)¹.

Asimismo, se debe tener presente el mecanismo de acción de los medicamentos que se prescriben, de modo que no se pasen por alto problemas fácilmente previsible cuando se administran medicamentos con actividad sinérgica (p. ej., depresión aditiva del sistema nervioso central por benzodiazepinas y opiáceos)¹.

Finalmente, debemos comentar que, en el contexto de las nuevas tecnologías de la información, se están generando diferentes tipos de *software* para la detección de IF potenciales en la práctica asistencial que en algunos casos incorporan sistemas de alerta. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tienen limitaciones, deben adaptarse a nivel local, mantenerlos actualizados es costoso y no se ha demostrado que reduzcan los acontecimientos clínicos asociados a las IF. No todos los sistemas utilizan criterios suficientemente rigurosos en función de la solidez de la información disponible y de la relevancia de las IF, lo que puede llevar a una sobreintervención en algunos casos¹.

DETECCIÓN Y MANEJO

Ante un paciente tratado con medicamentos en el que aparece una nueva manifestación clínica se debe sospechar la posibilidad de que se trate de una reacción adversa, ocasionada o no por una IF. El hecho de que una reacción adversa no sea diagnosticada como tal, sino que sea interpretada como una nueva enfermedad (o una agravación de la enfermedad de base), puede poner en marcha lo que se conoce como “cascada de la prescripción”. Ello ocurre cuando una reacción adversa no se diagnostica como tal y se prescriben nuevos medicamentos para su tratamiento, en lugar de actuar respecto del fármaco que puede haber ocasionado el efecto indeseado o la interacción^{1,6}.

Una vez diagnosticada, o al menos sospechada, la reacción adversa producida por la interacción (aparición de toxicidad o pérdida de eficacia) se debe plantear su manejo, que puede incluir la retirada del fármaco objeto y/o precipitante o un ajuste de la pauta de dosificación de alguno de los dos. Otro aspecto fundamental serán las recomendaciones para el subsiguiente manejo del paciente, que pueden incluir:

1. Evitar la combinación de fármacos que ha producido la reacción adversa porque la relación beneficio/riesgo se considera globalmente desfavorable.
2. Considerar la utilización de la combinación sólo después de una valoración individualizada y en circunstancias en las que los beneficios superen a los riesgos.
3. Considerar la utilización de la combinación pero con un ajuste de la dosificación^{3,7,8}. En todos los casos debe considerarse tanto la posibilidad de monitorización como el uso de fármacos alternativos con menor potencial de interacción.

Finalmente, dada la escasa información disponible, es esencial notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia

cualquier caso de IF con consecuencias clínicas relevantes⁹, así como realizar estudios farmacoepidemiológicos orientados a resultados clínicos que permitan dimensionar el problema y priorizar acciones preventivas.

CONCLUSIÓN

La polimedición, la disminución de la capacidad homeostática, la frecuente comorbilidad y el uso de medicamentos de margen terapéutico estrecho, o que modifican procesos o funciones vitales esenciales, son circunstancias que hacen al paciente de edad avanzada especialmente susceptible de presentar IF con consecuencias clínicas indeseadas.

Se ha documentado que las IF en esta población son un problema real y potencialmente prevenible con medidas aparentemente simples. Sin embargo, hacen falta estudios farmacoepidemiológicos rigurosos que estimen el impacto real de las IF sobre los resultados clínicos y la eficacia de distintas estrategias de prevención.

En el ámbito asistencial sugerimos considerar los siguientes objetivos:

1. Identificar acontecimientos adversos que son consecuencia de IF e intervenir de manera óptima a nivel individual.
2. Disponer de un sistema de vigilancia que permita reunir la información de los casos individuales de acontecimientos adversos relacionados con IF para generar información poblacional.
3. Construir un sistema de prevención que permita la detección de interacciones potenciales en la práctica habitual y estudiar su coste/efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370:185-91.
2. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48:133-43.
3. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, and the Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1675-81.
4. Becker MK, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalizations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:641-51.
5. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging*. 2005;22:375-92.
6. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315:1096-9.
7. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions. Analysis and management. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2007.
8. Stockley BK. Interacciones farmacológicas. Barcelona: Pharma Editores SL; 2007.
9. Directorio de Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H); 21 enero 2008 [accedido 11 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/dir-serfv.pdf>