

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas en un  
servicio de medicina interna**

**PRESENTADA POR**  
**Adela Florinda Braña Cardeñosa**

Director

Elpidio Calvo Manuel

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS**  
**INTERACCIONES**  
**FARMACOLÓGICAS EN UN**  
**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina presentada por:**

**ADELA FLORINDA BRAÑA CARDEÑOSA**

Bajo la dirección del doctor:

**Elpidio Calvo Manuel**

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS  
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN  
UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina presentada por:

**ADELA FLORINDA BRAÑA CARDEÑOSA**

Madrid, 2014

*A Lely y Manolo, por no dejar que me rinda.*

*A Catalina y Cecilia, el futuro*

*Y, como no, a Javi*

# AGRADECIMIENTOS

Al **Profesor Elpidio Calvo Manuel** por ser paciente y guiarme para que todo esto finalmente viese la luz, sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.

A **Náyade del Prado** y a la **Dra. Cristina Fernández** sin quienes, gracias a su ayuda en el análisis estadístico, este proyecto no hubiera salido adelante.

A mis adjuntos del Hospital Clínico San Carlos por enseñarme a ser médico, a ser internista y disfrutar cada día de mi trabajo. Con especial mención del **Dr. Cigüenza** y el **Dr. Antolín** por animarme y ser fuente de inspiración en un momento en que me encontraba perdida dentro de este proyecto.

A los compañeros que he ido encontrando durante mi vida profesional, tanto en la residencia como en la etapa de adjunto,

quienes me han enseñado, enseñan y enseñarán cada día a ser mejor médico y, espero, mejor persona. En especial a **Yolanda Aranda** y **Cristina de la Casa** por no dejar de ayudarme y animarme.

A mis padres, **Lely y Manolo**, por permitirme perseguir mis sueños, y a mis hermanos, **Mercedes, Alfonso y Cecilia**, por animarme a hacerlo.

A **Javi** por no dejar de retarme en busca de mi superación.

Y, por último, a **Catalina** por ser como es deseando que no cambie y aprenda a no rendirse y perseguir sus propios sueños.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	19
<b>1.1 LA MEDICINA INTERNA Y SU SITUACIÓN ACTUAL</b> .....	20
1.1.1 Características de los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna.....	20
1.1.2 Evolución demográfica de la población ingresada en los Servicios de Medicina Interna en los últimos años.....	21
1.1.3 Problemas relacionados con la medicación presentes en los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna. ....	22
<b>1.2 LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS COMO PROBLEMÁTICA DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA</b> .....	23
1.2.1 Seguridad de los fármacos.....	23
1.2.2 Definición y conceptos fundamentales de interacciones farmacológicas ....	25
1.2.3 Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales .....	25
1.2.4 Fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones farmacológicas.....	32
1.2.5 Factores de riesgo de interacciones farmacológicas.....	32
1.2.6 Importancia de las interacciones farmacológicas en nuestro medio.....	33
1.2.7 Calidad estructural de las diferentes bases de datos de interacciones farmacológicas.....	35
1.2.8 Características de Lexi-Interact como base de datos.....	37
1.2.9 Características de Medinteract como base de datos .....	38

<b>2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	40
<b>2.1 HIPÓTESIS</b> .....	41
<b>2.2 OBJETIVOS</b> .....	42
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	43
<b>3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO</b> .....	44
<b>3.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	44
<b>3.3 RECOGIDA DE DATOS</b> .....	44
<b>3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	45
<b>4. RESULTADOS</b> .....	47
<b>4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE NUESTRA POBLACIÓN</b> .....	48
<b>4.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS AL ALTA</b> .....	60
<b>4.3 VALORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</b> .....	65
4.3.1 Lexi-Interact .....	65
4.3.2 Medi-Interact .....	71
<b>4.4 CONCORDANCIA ENTRE LEXI-INTERACT Y MEDI-INTERACT.</b> .....	77
<b>4.5 REINGRESO A LOS TRES MESES DEL ALTA HOSPITALARIA</b> .....	77

<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	88
<b>5.1. HALLAZGOS MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO Y LIMITACIONES DEL MISMO</b> .....	89
<b>5.2. PERFIL DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS EN EL AÑO 2009</b> .....	90
<b>5.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS AL ALTA</b> .....	98
<b>5.4. VALORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y CORRELACIÓN ENTRE AMBAS (LEXI-INTERACT Y MEDI-INTERACT)</b> .....	104
5.4.1 Valoración de las interacciones utilizando Lexi-Interact como base de datos .....	104
5.4.2 Valoración de las interacciones utilizando Medi-Interact como base de datos .....	106
5.4.3 Concordancia entre ambas bases de datos .....	109
<b>5.5. REINGRESO A LOS TRES MESES DEL ALTA HOSPITALARIA</b> .....	111
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	114
<b>RESUMEN</b> .....	117
<b>SUMMARY</b> .....	123
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	129

## TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales..	31
<b>Tabla 2:</b> Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas .....	33
<b>Tabla 3:</b> Criterios de exclusión de las bases de datos de interacciones farmacológicas .....	35
<b>Tabla 4:</b> Criterios de calidad de las bases de datos de interacciones farmacológicas .....	36
<b>Tabla 5:</b> Clasificación de la gravedad de la interacción farmacológica.....	38
<b>Tabla 6:</b> Variables analizadas en nuestro estudio .....	45
<b>Tabla 7:</b> Grupos farmacológicos según la clasificación terapéutica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta. ....	61
<b>Tabla 8:</b> Número absoluto de interacciones medicamentosas encontradas (LI; MI) en los tratamientos al alta según la clasificación por grupos terapéuticos (n=305 episodios). ....	62

**Tabla 9:** Grupos farmacológicas según la clasificación farmacológica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta..... 63

**Tabla 10:** Grupos químicos según la clasificación farmacológica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta ..... 64

## FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Selección muestral.....	48
<b>Figura 2:</b> Intervalos de edad.....	49
<b>Figura 3:</b> Distribución del sexo en función de la edad.....	49
<b>Figura 4:</b> Diagnósticos secundarios al alta (nº) en función del sexo .....	50
<b>Figura 5:</b> Porcentaje de pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta superior a la mediana en función del sexo.....	50
<b>Figura 6:</b> Diagnósticos secundarios al alta (nº) en función de la edad .....	52
<b>Figura 7:</b> Porcentaje de pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta superior a la mediana en función de la edad.....	53
<b>Figura 8:</b> Porcentaje de mortalidad en función del sexo y la edad .....	55
<b>Figura 9:</b> Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos PRINCIPALES en los informes de exitus.....	56
<b>Figura 10:</b> Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos SECUNDARIOS en los informes de exitus. ....	57
<b>Figura 11:</b> Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos AGRUPADOS en los informes de exitus.....	58
<b>Figura 12:</b> Duración del ingreso (días) en función de la edad.....	58
<b>Figura 13:</b> Número de fármacos prescritos al alta en función del sexo.....	59
<b>Figura 14:</b> Número de fármacos prescritos al alta en función de la edad.....	59
<b>Figura 15:</b> Número absoluto de interacciones medicamentosas encontradas (LI; MI) en los tratamientos al alta según la clasificación por grupos anatómicos .....	60
<b>Figura 16:</b> Porcentaje de interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact. ....	65

<b>Figura 17:</b> Tipo de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de Lexi-Interact:.....	65
<b>Figura 18:</b> Efecto (Odds Ratio) del sexo sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-interact. ....	66
<b>Figura 19:</b> Mediana de edad en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact.....	66
<b>Figura 20:</b> Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar edad mayor o menor a la mediana de nuestra población.....	67
<b>Figura 21:</b> Efecto (Odds Ratio) de la edad sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-interact. ....	67
<b>Figura 22:</b> Número de fármacos prescritos al alta en función de la presencia o no de interacción detectada mediante LI.....	68
<b>Figura 23:</b> Mediana del número de diagnósticos secundarios en el informe de alta en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante LI.....	68
<b>Figura 24:</b> Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar un número de diagnósticos secundarios al alta mayor o menor a la mediana de nuestra población.....	68
<b>Figura 25:</b> Efecto (Odds Ratio) del número de diagnósticos secundarios presentes en los informes de alta sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-interact. ....	69
<b>Figura 26:</b> Mediana de la duración del ingreso en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact.....	70
<b>Figura 27:</b> Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar duración del ingreso mayor o menor a la mediana en nuestra población.....	71
<b>Figura 28:</b> Porcentaje de interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact.....	71

<b>Figura 29:</b> Tipo de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de Medi-Interact .....	71
<b>Figura 30:</b> Efecto (Odds Ratio) del sexo sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-interact. ....	72
<b>Figura 31:</b> Mediana de edad en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact .....	72
<b>Figura 32:</b> Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact en función de presentar edad mayor o menor a la mediana de nuestra población.....	73
<b>Figura 33:</b> Efecto (Odds Ratio) de la edad sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-interact. ....	73
<b>Figura 34:</b> Número de fármacos prescritos al alta en función de la presencia o no de interacción detectada mediante MI.....	74
<b>Figura 35:</b> Mediana de diagnósticos secundarios al alta en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact .....	74
<b>Figura 36:</b> Efecto (Odds Ratio) del número de diagnósticos secundarios presentes en los informes de alta sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-interact. ....	75
<b>Figura 37:</b> Mediana de la duración del ingreso en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact .....	76
<b>Figura 38:</b> Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact en función de presentar duración del ingreso mayor o menor a la mediana de nuestra población.....	76
<b>Figura 39:</b> Mediana de edad de los pacientes que reingresaban y de aquellos que no reingresaban.....	78
<b>Figura 40:</b> Porcentaje de reingresos en función de la edad .....	78

<b>Figura 41:</b> Duración del ingreso hospitalario en aquellos pacientes que reingresan comparada con la duración del ingreso de aquellos que no reingresan.....	78
<b>Figura 42:</b> Porcentaje de reingresos en función de la duración del ingreso hospitalario .....	79
<b>Figura 43:</b> Reingreso durante el año 2009.....	79
<b>Figura 44:</b> Reingreso a los 3 meses tras el alta.....	79
<b>Figura 45:</b> Tiempo entre reingresos según rangos de edad.....	80
<b>Figura 46:</b> Tiempo entre reingresos según sexo .....	80
<b>Figura 47:</b> Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos PRINCIPALES al alta .....	80
<b>Figura 48:</b> Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos SECUNDARIOS al alta .....	81
<b>Figura 49:</b> Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos AGRUPADOS al alta.....	82
<b>Figura 50:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi.Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del sexo.....	83
<b>Figura 51:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi.Interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función del sexo. ....	83
<b>Figura 52:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función de la edad.....	83
<b>Figura 53:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función de la edad. ....	84
<b>Figura 54:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del número de diagnósticos secundarios presentes en el informe de alta.....	84

<b>Figura 55:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del sexo.....	85
<b>Figura 56:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función del sexo....	85
<b>Figura 57:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función de la edad.....	86
<b>Figura 58:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función de la edad.	86
<b>Figura 59:</b> Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del número de diagnósticos secundarios presentes en el informe de alta. ....	87

# ABREVIATURAS

**AAM:** Acontecimientos adversos causados por medicamentos

**APEAS:** Estudio de efectos adversos en atención primaria

**ATC:** The Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System)

**Cmax:** Concentración máxima

**CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos

**EA:** Efectos adversos

**ECA:** Enzima convertora de Angiotensina

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FDA:** Food and Drug Administration

**GRD:** Grupos relacionados de diagnóstico

**HMG-CoA reductasa:** HidroxiMetilGlutaril-Coenzima A reductasa

**IBP:** Inhibidores de la bomba de protones

**IC:** Insuficiencia cardíaca

**IECA:** Inhibidores de la Enzima convertora de Angiotensina

**LI:** Lexi-Interact.

**MI:** Medi-Interact.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PDA:** Asistentes personales digitales

**PRM:** Problema relacionado con la medicación

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 LA MEDICINA INTERNA Y SU SITUACIÓN ACTUAL**

La Medicina Interna se dedica a la atención integral de los pacientes, principalmente a los problemas clínicos que presentan aquellos que están ingresados. Caracterizándose por la capacidad de adaptarse a las diferentes circunstancias asistenciales que se van planteando a lo largo de los años.

La Medicina Interna como especialidad surgió a finales del siglo XIX en Alemania tras la celebración del primer congreso de Medicina en Wiesbaden. Ya en el siglo XX fue empezado a usar el término de Internal Medicine en la década de los treinta. En España el Dr. Jiménez Díaz como el Dr. Pedro Pons fueron los encargados del desarrollo de la especialidad como tal (1).

La actividad asistencial de los servicios de Medicina Interna continua siendo elevada tanto en términos relativos como en términos absolutos, suponiendo en algunos estudios uno de cada seis pacientes que ingresan en un centro hospitalario, lo que coloca a la especialidad como uno de los servicios más importantes de nuestro Servicio Nacional de Salud.

En los hospitales españoles durante el año 2009 fueron ingresados 5.267.417 pacientes correspondiendo la mayor actividad a los hospitales de la red pública con una frecuentación de 86 ingresos por cada mil habitantes, también se observó un incremento del número de altas durante ese año del 9% con respecto al año 2001. Durante ese mismo año las altas en los diferentes Servicios de Medicina Interna de los hospitales públicos del SNS fueron de 1.467.643 con una estancia media de 8,54 (2).

### **1.1.1 Características de los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna**

Según diferentes estudios la edad media de los pacientes a cargo del especialista en Medicina Interna suele situarse en torno a los 70 años con un porcentaje similar entre mujeres y varones. La procedencia de los pacientes suele ser mayoritariamente de los Servicios de Urgencias aunque también pueden provenir de las Unidades de Día, de otros servicios hospitalarios así como de Atención Primaria.

La patología más frecuentemente atendida como diagnóstico principal al alta suele ser la Insuficiencia Respiratoria (14%) seguida de la Insuficiencia cardíaca (12,4%) (3). Los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna de forma habitual padecen más de una enfermedad, que según algunos estudios cifran entorno a 5 en los pacientes ingresados, presentando además en muchas ocasiones una mayor susceptibilidad y fragilidad clínica (4). Además en muchas ocasiones esto va a dar lugar a un mayor consumo de recursos hospitalarios con una elevación de la carga asistencial y una menor supervivencia.

En cuanto a la estancia media, en el estudio realizado por Barba Martín durante los años 2005 y 2006 mediante el análisis de los datos obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), fuente más precisa de información de las características poblacionales de los pacientes hospitalizados en nuestro país, se encuentra que la estancia media de los diferentes Servicios de Medicina Interna del SNS se situaba en 10 días con una mortalidad de 9,9% (3).

### **1.1.2 Evolución demográfica de la población ingresada en los Servicios de Medicina Interna en los últimos años**

En los últimos años se ha observado que el perfil del paciente atendido por los diferentes Servicios de Medicina Interna se ha visto modificado, especialmente en cuanto a la edad media de los mismos, observándose un claro incremento de la misma en los últimos 20 años. Esto puede haber sido influenciado por el aumento de la edad media de nuestro entorno, siendo la población mayor de 80 años en el año 1981 del 1,9% mientras que en el 2006 pasa a ser del 4% (incremento del 2,5%).

En un estudio realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau analizan la evolución de la edad de los pacientes ingresados durante los años 1985 y 2010, pasando de una media de 60,6 (S 17,4) a 79,9 (S 19,3) años durante ese período (5), siendo mayor a lo revisado en la población general (obtenida mediante revisión de un grupo de históricos obtenidos de la literatura y los datos obtenidos del estudio de Barba Martín R et al. (3)) que pasaron de una edad media de 62,3 (S 19,5) a 70,6 (S 17,3) años.

En cuanto a los diferentes servicios hospitalarios, el mayor porcentaje de pacientes ingresados con más de 75 años se observó en Medicina Interna con un incremento de los mismos del 4,4%, en el resto de los servicios el incremento fue de 1,2%. Podría ser debida esta diferencia por la mayor tendencia a ingresar a los pacientes de mayor edad en los Servicios de Medicina Interna dada la pluripatología asociada a este tipo de población (5).

La mortalidad en los Servicios de Medicina Interna también se ha visto incrementada, en parte en consecuencia al aumento de la edad de los pacientes ingresados y en parte como consecuencia de la medicalización de la muerte, hoy en día más del 60 % de los fallecimientos tiene lugar en los hospitales. Debemos destacar que el aumento de la mortalidad en los Servicios de Medicina Interna no tiene porque traducirse a una peor calidad de la atención, si no a un aumento de la edad media de los pacientes, estando relacionado con un cambio de la atención prestada en los servicios de Medicina Interna.

### **1.1.3 Problemas relacionados con la medicación presentes en los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna.**

Los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) tienen lugar durante el procesos de atención farmacológica del paciente, se dividen en dos grandes grupos, aquellos que se consideran potencialmente prevenibles causados por errores durante los procesos de prescripción, seguimiento y administración del tratamiento, y aquellos no prevenibles por el facultativo cuando el fármaco se usa de una forma adecuada entrando dentro de este grupo las reacciones alérgicas a medicamentos.

La identificación de los AAM ha sido el objetivo común de diversos estudios encontrados en la literatura ya que el adecuado manejo de los posibles errores que se pueden producir, tanto en la fase de prescripción del fármaco (dosis inadecuada, selección incorrecta, omisión de un fármaco...) como en el seguimiento de la prescripción (la no valoración de la función renal y/o hepática, toxicidad, controles periódicos....) o en la fase de administración del mismo (alteraciones de la vía de perfusión, vía de administración inadecuada....), da lugar a una repercusión asistencial y económica como se demostró 2 informes elaborados por el *Institute of Medicine* en EE.UU. (*To err is human: Bulding a safer health system* y *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*), mediante la revisión de diversos estudios

elaborados durante la década de los noventa del siglo XX se destacó que los AAM de carácter prevenible ocasionaron más de 7000 muertes anuales. La necesidad de abordar medidas de prevención se pone de manifiesto dado que se estimó que aproximadamente un 2% de los pacientes ingresados presentan algún tipo de AAM prevenible durante su ingreso, lo que da lugar a un incremento del coste medio del ingreso en 4700 dólares, estimándose un incremento del gasto sanitario de unos 2 millones de dólares en todo el territorio estadounidense.

## **1.2 LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS COMO PROBLEMÁTICA DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA**

### **1.2.1 Seguridad de los fármacos**

Cada vez son más frecuentes aquellos sucesos que son debidos a efectos adversos de los fármacos, habiendo sido desde siempre un motivo frecuente de preocupación. Ya en el siglo V A.C. los griegos utilizaban el término *phármakon* para aquellas sustancias que eran usadas con fines terapéuticos, este término para ellos presentaba un doble sentido: “remedio” y el de “veneno” (6).

Durante el siglo XX se ha ido modificando la percepción de seguridad de los fármacos debido tanto al avance de los conocimientos en este campo como a acontecimientos adversos que han tenido lugar por lo que lo convierte en un concepto el cual no es estático. Ejemplos de estos últimos pueden ser el episodio del “Elixir de la sulfanilamida”; preparado creado por S. E. Massengill Company en 1937 que consistía en sulfanilamida junto a dietilenglicol utilizado como disolvente, aunque ya en ese momento se sabía que el dietilenglicol es venenoso para los humanos el responsable farmacéutico no fue consciente de ello. En ese momento tampoco existía ninguna regulación que exigiera pruebas de seguridad previa a la comercialización por lo que Massengill se limitó a añadir saborizantes con sabor frambuesa y a su comercialización. Fueron notificadas unas 100 muertes secundarias a este fármaco. Como respuesta a este suceso se aprobó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938 que exigía la realización de pruebas de seguridad con animales previa a la comercialización y que se enviaran los datos a la FDA.

Otro evento importante fue el que tuvo lugar a principios de la década de los sesenta con la Talidomida debido al cual miles de bebés nacieron con severas malformaciones irreversibles. El medicamento había sido probado previamente en animales y al no encontrarse ningún tipo de efecto secundario se procedió a la comercialización. Esto produjo una gran sensibilización a nivel internacional lo que dio lugar a reformas que establecían límites más estrictos para las pruebas y la distribución de los fármacos y que la eficacia de los medicamentos debería ser establecida antes de la comercialización. Este evento, además de promover los ensayos de teratogenicidad, dio lugar al desarrollo de la farmacovigilancia.

La *Organización Mundial de la Salud* (OMS) define efecto adverso con “cualquier respuesta nociva y no intencionada, a un medicamento, que ocurre en el ser humano a la dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica”. Actualmente se amplía esta definición utilizando el término de “Problema Relacionado con la Medicación” (PRM) que incluye tanto a los efectos adversos que tienen lugar sin que se haya producido ningún error (EA no prevenibles) como aquellos efectos no deseados que son debidos a errores de la medicación (EA prevenibles), estos últimos en diferentes estudios se han cuantificado en torno al 19-56% del total de los efectos que se detectan (7).

Se debe tener en cuenta que los fármacos se utilizan en un medio imperfecto en el cual, a lo largo del proceso de uso, se pueden producir errores tanto en la prescripción, dispensación, administración... los cuales van a aumentar el riesgo de aparición de efectos indeseables. Manesse concluye en su análisis que “los accidentes con medicamentos constituyen un grave problema de salud pública, cuya magnitud no puede ser descrita con exactitud y cuyas consecuencias no son bien conocidas” (8-9).

El objetivo de los estudios de acontecimientos adversos producidos por medicamentos no sólo radica en detectar aquellos efectos provocados por la naturaleza del propio medicamento sino también en detectar aquellos que se han producido secundarios a errores tratando de analizar dónde y cómo se produjo dicho fallo.

Dentro de los errores producidos en el proceso de administración de los fármacos se pueden incluir las interacciones producidas entre los diferentes fármacos prescritos en

un tratamiento en concreto, este sería un error en la prescripción o del seguimiento médico del tratamiento.

### **1.2.2 Definición y conceptos fundamentales de interacciones farmacológicas**

Entenderemos como interacción farmacológica una modificación cuantitativa o cualitativa en el efecto de un medicamento causada por la administración simultánea de otro fármaco. La interacción, por tanto, puede ser uni o bidireccional.

Habitualmente se tiende a considerar como interacciones farmacológicas aquellas que resultan perjudiciales para el paciente (adversas) aunque podría suceder que la combinación de fármacos produjese una potenciación del efecto terapéutico, obteniéndose un beneficio para el mismo, en estos casos se busca una interacción entre los fármacos del 100%.

Las que nos van a incumbir en nuestro estudio serán aquellas cuyas consecuencias no van a resultar beneficiosas para el paciente. Las consecuencias de estas podría ser una causa prevenible de la aparición de problemas relacionados tanto con la ineffectividad como en la inseguridad a la hora del manejo del fármaco, así como de la falta de adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes.

Uno de los objetivos del clínico deberá ser la correcta identificación de las mismas así como el manejo y tratamiento de las consecuencias negativas que estas pueden tener, para ello se pueda apoyar en diferentes bases de datos ya que es difícil recordar todas las interacciones que resultan de interés clínico.

### **1.2.3 Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales**

Las interacciones farmacológicas que aparecen en los diferentes tratamientos tienen lugar en diferentes puntos del metabolismo del fármaco y pueden producirse por distintos mecanismos, estas pueden ser:

1. *De carácter farmacéutico*: aquellas que están en relación con incompatibilidades físico-químicas de los fármacos implicados, lo cual impide mezclar dos o más

fármacos en una misma solución. Para intentar prevenir las interacciones producidas por este mecanismo se debe evitar las asociaciones múltiples, la mezcla de componentes, vigilancia de alteraciones en las soluciones (precipitación, turbidez, cambio de coloración...) e intentar disminuir el tiempo entre la asociación y la administración (existen medicamentos que sólo son compatibles durante un determinado tiempo)

2. De carácter farmacodinámico: modificación de la respuesta en el órgano efector debida a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción se puede producir a nivel de los receptores farmacológicos; procesos moleculares posteriores; o sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan entre sí.

2.1. *En receptores farmacológicos*: Actualmente se está produciendo un aumento del número de interacciones conocidas conforme se van identificando nuevos receptores de grupos farmacológicos y de elementos endógenos, pudiéndose obtener antagonistas más específicos.

2.2. *Alteraciones del balance hidroelectrolítico*: pueden dar lugar a alteraciones en los efectos de un fármaco, principalmente en aquellos que ejercen su acción a nivel del miocardio, la unión neuromuscular y el riñón.

2.3. *Por sinergias funcionales*: se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico originando de forma indirecta una reducción o una exageración de la respuesta.

- a) En el sistema nervioso central: bien por sinergias de efectos depresores o de efectos estimulantes así como antagonismos funcionales.
- b) En el aparato circulatorio: en el caso de fármacos antihipertensores o antianginosos las sinergias resultan de utilidad clínica. En el caso de los fármacos cardiotónicos algunas sinergias podrían aumentar su toxicidad.
- c) En el sistema renal y endocrino: se puede reducir la pérdida de K<sup>+</sup> que producen algunos diuréticos mediante la utilización de otros que producen retención del mismo, al igual que el efecto de la insulina puede ser incrementado o disminuido por diferentes fármacos
- d) En la terapéutica anticoagulante: efecto sinérgico entre anticoagulantes, antiagregantes y fármacos reductores de la flora intestinal y, por tanto, la producción de vitamina K
- e) En la terapéutica antineoplásica

f) En la terapéutica antiinfecciosa: en este caso existen asociaciones que actúan por mecanismos sinérgicos.

3. De carácter farmacocinético: suponen modificaciones a nivel de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco cuyo resultado es la modificación del efecto deseado.

3.1. *Absorción*: Podrían dar lugar a una alteración en la velocidad de absorción, lo que modificaría el tiempo en alcanzar la Cmax (importante tener en cuenta si lo que se busca es un efecto rápido o en aquellos en los que la semivida es muy corta), o un cambio en la cantidad de fármaco absorbida, dando lugar a una alteración de la concentración estable del medicamento. La importancia de este tipo de interacción va a estar en relación con la forma de administración del fármaco en cuestión, aquellos que se administran de forma crónica según una pauta de dosis múltiple suelen carecer de importancia dado que no se suele alterar la cantidad de medicamento absorbido, sin embargo, en aquellos que se administran en dosis única y precisan de una rápida absorción para alcanzar una elevada concentración, es posible, que si disminuimos la velocidad de absorción no obtengamos el efecto buscado. De todas formas suelen ser de poca trascendencia clínica y se suelen solucionar distanciando la administración de los fármacos implicados. Existen varios mecanismos implicados en la alteración de la absorción:

3.1.1. *Quelación*: sustancias que dificultan la absorción mediante la formación de complejos no absorbibles (carbón activado, resinas de intercambio iónico...)

3.1.2. *Modificaciones en el pH intestinal*: la absorción de un fármaco va a estar determinada por diferentes parámetros como su solubilidad y grado de ionización así como el pH del tracto gastrointestinal. Hay que tener en cuenta que la actuación sobre estos factores suele ser inversa, una sustancia ácida será más soluble en medio básico y viceversa, lo cual varía su grado de ionización y, por lo tanto, se modifica su absorción.

3.1.3. *Modificaciones en la movilidad gastrointestinal*: van a influir en la cantidad de fármaco absorbido. En la mayor parte de los fármacos su absorción va a tener lugar en la parte proximal del intestino delgado, por lo que aquellos que tiendan a acelerar o retrasar el vaciamiento gástrico aumentarán o disminuirán su velocidad de absorción. En aquellos

medicamentos que sean de “liberación sostenida” un aumento en la velocidad puede reducir su biodisponibilidad así como una disminución de la misma la aumentaría aunque puede reducir su absorción si se trata de fármacos con un primer paso a nivel intestinal en su metabolismo.

*3.1.4. Destrucción de la flora bacteriana:* la destrucción de la flora bacteriana secundaria al uso de antibióticos de amplio espectro puede alterar la biodisponibilidad de aquellos que son metabolizados por bacterias gastrointestinales. Otros fármacos producen un efecto tóxico sobre la mucosa intestinal dando lugar a un síndrome de malabsorción que, como resulta obvio, también puede afectar a otros medicamentos administrados de forma simultánea.

*3.1.5. Cambios en el metabolismo intestinal:* por alteraciones en el fenómeno de primer paso intestinal, tanto la colonización intestinal y el solapamiento en la especificidad por los sustratos de la CYP3A4 y la glicoproteína-P funcionan como un sistema sinérgico: la glicoproteína P podría reducir la absorción intestinal mediante el aumento del metabolismo intestinal mediado por la CYP3A4, o bien expulsando a la luz intestinal metabolitos primarios generados que compiten con el fármaco por la CYP3A4, o bien aumentando el tiempo medio de estancia intracelular del fármaco mediante la repetición de ciclos de absorción y excreción, prolongando su exposición la CYP3A4 y retrasando su paso a la circulación portal sin ser metabolizado. Esta actividad se puede modificar mediante la administración de fármacos inductores o inhibidores.

*3.2. Distribución:* esta se realiza mediante la unión a proteínas plasmáticas que distribuyen el fármaco por el organismo a través del torrente circulatorio para alcanzar su lugar de acción (biofase) o llegar a aquellos órganos donde será metabolizado y excretado. Las interacciones farmacológicas en este caso se producen:

*3.2.1. Desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas:* sólo se consideraran relevantes aquellas que en las cuales estén implicados fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% con un bajo volumen de distribución. Existen medicamentos que tienen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas pudiendo desplazar de forma competitiva la unión con otros fármacos con una menos afinidad, estos

aumentaran su fracción libre y, por lo tanto, activa. Este aumento suele ser transitorio ya que, secundariamente, también se produce un aumento de su eliminación (hepático y/o renal) dando lugar a un nuevo equilibrio. Esto puede dar lugar a error en la interpretación de las concentraciones farmacológicas si procedemos a su monitorización. Para que una interacción debida a desplazamiento sea clínicamente relevante se deberá verse afectado el proceso de eliminación del mismo.

*3.2.2. Limitación de la entrada del fármaco en su biofase por transporte activo:* esta se produce en los niveles de los tejidos o células diana, las proteínas transportadoras que se encuentran en las membranas celulares y las barreras hematoencefálicas y hematotesticular pueden dificultar o facilitar el paso del sustrato activo si se administran junto con medicamentos inductores o inhibidores de los mismos.

*3.2.3. Modificación del pH sanguíneo:* con resultado de cambios en la distribución de algunos fármacos al órgano diana al variar su grado de ionización.

*3.3. Interacciones sobre el metabolismo:* suelen ser las con más frecuencia tienen repercusión clínica:

*3.3.1. Por inducción enzimática:* que da lugar a una estimulación del metabolismo del fármaco, aumentando su aclaramiento, lo que producirá una disminución de la concentración en fase estacionaria y de su eficacia terapéutica. Este proceso de inducción va a ser gradual y su duración estará en relación tanto con la semivida del fármaco inductor así como de la velocidad de expresión proteica de al enzima metabolizadora.

*3.3.2. Por inhibición enzimática:* son las que con mayor frecuencia están implicadas en aquellas interacciones adversas tóxicas con relevancia clínica, tienen lugar de forma rápida y se deben a un incremento de la vida media del fármaco por una reducción del aclaramiento y un aumento de las concentraciones del mismo, aumentando la intensidad del efecto y la posibilidad de toxicidad, la mayoría son por inhibición del sistema de oxidasas del citocromo P-450 aunque también por al inhibición de la xantín-oxidasa, la alcohol-deshidrogenasa o la monoaminoxidasa. Es un proceso dosis dependiente sobre el que afectan varios factores como la

semivida de los fármacos implicados y la concentración del fármaco inhibidor.

Su relevancia clínica será mayor cuando se trata de un fármaco cuya eliminación se produce a través de una única vía metabólica, mientras que si tiene dos o más vías alternativas su repercusión es menor, a menos de que estas sean saturables o generen metabolitos tóxicos.

*3.4. Interacciones relacionadas con la eliminación:* fundamentalmente están relacionados con la excreción renal, aunque en ocasiones puede estar implicada la vía biliar:

*3.4.1. Eliminación biliar:* mediante la inducción o la inhibición de diferentes transportadores a nivel de la membrana del hepatocito.

*3.4.2. Eliminación renal:*

*3.4.2.1. Competición por la secreción tubular activa:* se produce una interferencia a nivel de los mecanismos de transporte del túbulo renal. Existen dos sistemas de transporte activo, uno para fármacos ácidos y otro para básicos, la administración conjunta de medicamentos del mismo grupo hace que se endentezca su eliminación.

*3.4.2.2. Cambios en el pH urinario:* podrían modificar el grado de ionización de los fármacos ácidos o bases débiles y alterar los procesos de reabsorción tubular pasiva (fármacos que alcalinizan facilitan la eliminación de los ácidos mientras que los que acidifican la orina facilitan la eliminación de los básicos)

*3.4.2.3. Cambios en el flujo sanguíneo renal:* el flujo sanguíneo renal esta controlado por la secreción de prostaglandinas vasodilatadores renales, si se inhiben estas se disminuye la filtración glomerular y la excreción renal aumentando las concentraciones séricas de determinados fármacos.

En la tabla 1 se muestra un esquema de los diferentes tipos de interacciones medicamentosas así como los mecanismos que dan lugar a ellas.

Tabla 1: Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales

<b>Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales</b>	
<b>De carácter farmacéutico</b>	Incompatibilidades físico-químicas de los fármacos implicados
<b>De carácter farmacodinámico</b>	<b>En receptores farmacológicos:</b> aumento del número de interacciones
	<p><b>Por sinergias funcionales:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En el sistema nervioso central: <ul style="list-style-type: none"> <li>• efectos depresores</li> <li>• efectos estimulantes</li> <li>• antagonismos funcionales.</li> </ul> </li> <li>2. En el aparato circulatorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sinergias de utilidad clínica: fármacos antihipertensores o antianginosos.</li> <li>• Aumento de la toxicidad: fármacos cardiotónicos</li> </ul> </li> <li>3. En el sistema renal y endocrino: <ul style="list-style-type: none"> <li>• reducir la pérdida de K<sup>+</sup> que producen algunos diuréticos mediante la utilización de otros que producen retención.</li> <li>• incremento (ej. B-bloqueantes) o reducción (ej. tiazidas, esteroides corticales, ACO) del efecto de la insulina</li> </ul> </li> <li>4. En la terapéutica anticoagulante: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sinergia entre anticoagulantes, antiagregantes y fármacos reductores de la flora intestinal</li> </ul> </li> <li>5. En la terapéutica antineoplásica</li> <li>6. En la terapéutica antiinfecciosa</li> </ol>
<b>De carácter farmacocinético</b>	<p><b>Absorción:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• quelación (ej. resinas de intercambio iónico con warfarina, digoxina...)</li> <li>• cambios en el pH (ej. antiácidos)</li> <li>• en la motilidad intestinal (ej. opioides, muscarínicos)</li> <li>• destrucción de la flora bacteriana (ej. antibióticos...)</li> <li>• alteraciones del metabolismo intestinal.</li> <li>• interacciones con los alimentos</li> </ul>
	<p><b>Distribución:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• competición entre los fármacos con los sitios de unión a las proteínas (susceptibles: warfarina, tolbutamida, fenitoína; productores: salicilatos, sulfamidas, fenilbutazona...)</li> <li>• modificación del pH sanguíneo</li> <li>• alteración de la penetración o la salida de un sitio específico de acción (ej. rifampicina)</li> </ul>
	<p><b>Biotransformación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• estimulación del metabolismo del fármaco (ej. fenobarbital, rifampicina...)</li> <li>• inhibición del metabolismo del fármaco por inhibición del sistema de: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ oxidasas del citocromo P-450</li> <li>➤ xantín-oxidasa</li> <li>➤ alcohol-deshidrogenasa</li> <li>➤ monoaminoxidasa</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>Excreción renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferencia a nivel de los mecanismos de transporte del túbulo renal (ej. probenecid-penicilina; quinidina, verapamilo, amiodarona_ digoxina; salicilatos-metrotexate....)</li> <li>• cambios de pH</li> </ul>

### **1.2.4 Fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones farmacológicas**

#### *Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción farmacológica*

Aquellos que muestran una alta afinidad a proteínas y desplazan con más facilidad a otros fármacos de su sitio de fijación. Por alteración del metabolismo de otros fármacos, bien por que lo estimulan o bien porque lo inhiben. Por alteración de la función renal y del aclaramiento renal de otros fármacos.

#### *Fármacos que podrían ser objeto de interacción*

Aquellos cuya curva de dosis-efecto es de gran pendiente, cambios pequeños en la concentración producen grandes cambios en el efecto, importante en los que se reduce el efecto del fármaco; aquellos que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables; los que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad por la interacción

### **1.2.5 Factores de riesgo de interacciones farmacológicas**

El riesgo del desarrollo de una interacción farmacológica es difícil de establecer por lo que resulta de utilidad la identificación de aquellas situaciones clínicas que las puedan facilitar. En algunos casos va estar determinado bien por las características del propio medicamento:

- Ruta metabólica única
- Primer paso hepático elevado
- Ventana terapéutica estrecha con niveles plasmáticos terapéuticos.
- Reacciones adversas dependientes de la dosis

O bien por características dependientes del propio paciente:

- Edad: a mayor edad mayor riesgo de polimedicación
- Sexo: se asocia un mayor número de fármacos al sexo femenino.
- Polimedicación: automedicación; aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado; fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
- Tipo de enfermedad: enfermedades crónicas graves, aquellas cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico

- Insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

En la tabla 2 se muestra los diferentes factores que han sido descritos como favorecedores para la aparición de interacciones medicamentosas.

Tabla 2 : Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas

<b>Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas</b>	
<b>Dependientes del fármaco</b>	<b>Dependientes del Paciente</b>
Características físico-químicas	Automedicación
Dosis del fármaco	Edad avanzada y sexo
Fármacos con elevada tasa de unión a proteínas	Enfermedades crónicas de curso inestable
Utilización de inductores o inhibidoras enzimáticos	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico
Fármacos de estrecho margen terapéutico	Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
Características farmacocinéticas	Insuficiencia renal y hepáticas graves
Características farmacodinámicas	Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado

### 1.2.6 Importancia de las interacciones farmacológicas en nuestro medio

Las posibilidades de interacciones entre medicamentos son muy elevadas aunque la frecuencia de su aparición es muy difícil de cuantificar, la mayor parte de los datos proceden de estudios *in vitro* o de estudios realizados en voluntarios sanos por tanto, los datos epidemiológicos son escasos y proceden de comunicaciones aisladas o de estudios farmacovigilancia.

Se estima que las interacciones medicamentosas se encuentran en torno al 7% de todas las reacciones graves que se producen en el ámbito hospitalario y el 0,2% de las graves.

Su probabilidad de aparición va a estar directamente relacionada con el número de fármacos con una prevalencia en torno al 3-5% en pacientes que toman menos de 5 fármacos aumentando hasta el 20% en aquellos que toman entre 10 y 20. Las interacciones farmacológicas pueden representar el 1% de todas las hospitalizaciones y el 2 % de paciente que ingresan por procesos agudos pueden presentar reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas.

Ya en el año 1997 Comet et al <sup>(10)</sup> realizaron un estudio sobre la potenciales interacciones farmacológicas observada en 4 centros de salud de Barcelona, de 9840 pacientes incluidos en el estudio, 2140 presentaban algún tipo de interacción farmacológica, un 21,75%, una incidencia que fue menor a la esperada según la literatura disponible en al época.

En el año 2008 se llevó a cabo el estudio APEAS <sup>(11)</sup> el cual describía la incidencia de efectos adversos medicamentosos en el ámbito de la Atención Primaria, se describieron 96047 pacientes asistieron a una consulta en alguno de los 48 Centros de Salud seleccionados de 16 Comunidades Autónomas que participaron en el estudio. El 42,6% de las consultas correspondían a varones y el 57,4% a mujeres sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad en función del sexo.

1932 pacientes hicieron una consulta por un posible efecto adverso recibándose 2059 notificaciones (21,45%) y 86 notificaciones no valorables por información insuficiente. Del total de las 2145 formularios en 232 no se objetivo ningún tipo de incidente, en 749 hubo un incidente sin repercusión clínica y en 56 el incidente no estaba en relación con los cuidados. Se identificaron un total de 1108 efectos adversos de los cuales el 77,7% estaba altamente relacionado con los cuidados, 39 de ellos se debieron a interacción medicamentosa (el 3,5% de la muestra)

Se deberá tener en cuenta que en muchos casos las bases de datos para la detección de interacciones farmacológicas nos alertan de posible reacciones con una dudosa relevancia clínica, para una adecuada valoración del riesgo se deberá tener en cuenta parámetros como al evidencia de la interacción, la relevancia clínica de la misma, los factores de riesgo de los paciente y la incidencia de la interacción descrita en la práctica clínica. En el año 2006 un grupo de trabajo holandés de determina que el 12% de las

interacciones medicamentosas detectadas no requerían ningún tipo de intervención clínica, en otros estudios aunque no hacen una referencia específica a este hecho los porcentajes de interacciones “leves” detectadas es mayor (12).

### 1.2.7 Calidad estructural de las diferentes bases de datos de interacciones farmacológicas

Existen un gran número de bases de datos sobre interacciones farmacológicas. En un estudio realizado por Rodríguez-Terol et al (13) se identifican un total de 54 bases de datos, 37 lo hacen mediante citas de artículos disponibles en MEDLINE y 18 a través de otros buscadores, de las cuales 30 de estas bases cumplían criterios de exclusión los cuales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Criterios de exclusión de las bases de datos de interacciones farmacológicas

<b><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN de las bases de datos de interacciones farmacológicas</u></b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sin aplicación a la práctica clínica</li><li>2. De interacciones con alimentos, plantas medicinales u otros productos</li><li>3. En idiomas distintos al inglés, francés o español</li><li>4. Contenidas en aplicaciones informáticas de ámbito local</li><li>5. Información sólo sobre un grupo de medicamentos</li><li>6. De nuevos fármacos en desarrollo</li><li>7. No disponían acceso libre o posibilidad de compra o suscripción</li><li>8. Las diseñadas para asistentes personales digitales (PDA)</li></ol>

Para aquellas bases que no presentaban criterios de exclusión se establecieron una serie de criterios mínimos de calidad (4 criterios), que sólo cumplían 9 de las bases de datos seleccionadas, así como una serie de criterios que aportaban peso ponderal (12 criterios) para la adecuada evaluación de las mismas. Esta serie de 12 criterios que daban un mayor peso a la base de datos sólo se aplicaron a aquellas bases que cumplían los criterios mínimos. En la tabla 4 se muestran cuales eran los criterios que fueron tenidos en cuenta para la adecuada valoración de la calidad de las bases de datos.

Tabla 4: Criterios de calidad de las bases de datos de interacciones farmacológicas

<b>Criterios de calidad de las bases de datos de interacciones farmacológicas.</b>	
<b>CRITERIOS MÍNIMOS</b>	<b>CRITERIOS DE PESO PONDERAL</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estratificación del grado de gravedad</li> <li>2. Clasificación según el nivel de evidencia</li> <li>3. Referencia bibliográfica</li> <li>4. Descripción del manejo clínico</li> </ol>	<b>Peso del 75%</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Autoría</li> <li>2. Declaración de que no hay conflicto de intereses</li> <li>3. Última actualización</li> <li>4. Periodicidad de las actualizaciones</li> <li>5. Especificidad de la base de datos</li> <li>6. Estructura multicheck</li> <li>7. Definición del mecanismo de acción</li> </ol>
	<b>Peso del 25%</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estructura de la base de datos</li> <li>2. Especificidad de la interacción</li> <li>3. Soporte de la base de datos</li> <li>4. Agilidad de la búsqueda</li> </ol>

Con estos criterios de calidad se estableció un peso ponderal para las diferentes bases, los valores obtenidos para cada una de las base de datos fueron del 100% para Bot-plus y Medinteract, 89% Guía de la SEFH, Lexi-interact y Medscape, 83% Hansten, 78% Micromedex y Stockley y 67% para Drug Interaction Facts.

En cuanto a las bases de datos utilizadas en nuestro estudio las principales diferencias observadas fueron que en el caso de Medi-Interact la autoría era a cargo de un organismo público (Universidad de Barcelona) y los medicamentos evaluados eran todos aquellos que estaban registrados en España. En cambio, en el caso de Lexi-Interact la autoría corría a cargo de profesionales y expertos en el sector, en cuanto al mecanismo de acción de la interacción está sólo facilitaba un resumen del mismo, la base de datos estaba disponible tanto en formato de CD-ROM como vía on line y sólo analizaba 1800 principios activos.

### 1.2.8 Características de Lexi-Interact como base de datos

Base de datos online que describe las diferentes interacciones referidas en la literatura entre fármacos o grupos farmacológicos, para ello establece una clasificación del riesgo como indicador rápido para responder ante las diferentes interacciones.

Se establece una clasificación de las interacciones de A a X, como se muestra en la tabla 5, en función de la gravedad y de la necesidad de intervención clínica ante las posibles interacciones farmacológicas de un fármaco:

- **A:** No se conoce interacción: no se han demostrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los fármacos implicados
- **B:** No se requiere modificación: existen datos que demuestran posibles interacciones entre los fármacos, pero hay poca o ninguna evidencia de necesidad de modificación del tratamiento.
- **C:** Monitorización del tratamiento: existen evidencias de que los medicamentos prescritos pueden interactuar entre sí de manera clínicamente significativa, aunque los beneficios del uso concomitante de estos dos medicamentos generalmente superan los riesgos. En estos casos se debería establecer un plan de vigilancia apropiado para la valoración temprana de los posibles efectos negativos. El ajuste de la dosis, de uno o de los dos fármacos, podría ser necesaria en una minoría de los pacientes.
- **D:** Se debe considerar la modificación del tratamiento: Los medicamentos podrían interactuar entre sí de manera clínicamente significativa según la bibliografía existente en el momento actual. La evaluación específica de cada paciente debería realizarse para determinar la relación beneficio-riesgo, debiéndose establecer acciones específicas para aumentar los beneficios y/o minimizar la toxicidad resultante del uso concomitante de los fármacos. Estas acciones podrían incluir una supervisión agresiva, cambios de dosis empírica así como la elección de fármacos alternativos.
- **X:** Evitar la combinación: al igual que en el caso anterior, existe evidencia de interacción con una relevancia clínica en la que, en este caso, los riesgos asociados superan los beneficios. Estos fármacos se considerarán contraindicados.

Tabla 5: Clasificación de la gravedad de la interacción farmacológica

<u>Clasificación de la gravedad de la interacción farmacológica</u>	
<b>A</b>	No se conoce interacción
<b>B</b>	No se requiere modificación
<b>C</b>	Monitorización del tratamiento
<b>D</b>	Se debe considerar la modificación del tratamiento
<b>X</b>	Evitar la combinación

### 1.2.9 Características de Medinteract como base de datos

Base de datos sobre interacciones farmacológicas dirigida a profesionales de la salud que incluye los medicamentos registrados en España y financiados por el Sistema Nacional de Salud.

En esta base de datos la consulta se puede realizar tanto por principio activo como por nombre comercial y proporciona información sobre la interacción farmacológica, esta se divide en diferentes apartados:

- **Riesgo:** Clasifica las interacciones según su importancia clínica en cuatro grupos de riesgo: grave, moderado, leve y no determinado, en el caso de que existiese la alerta del riesgo.
- **Nivel de documentación:** Clasifica, según el nivel de evidencia, en tres niveles de documentación: bien documentada, documentada y escasamente documentada.
- **Descripción:** ofrece un resumen del efecto de la interacción y del mecanismo que la origina, si existe información al respecto.

- **Recomendación:** aporta información para ayudar en la toma de decisiones fármaco-terapéuticas, de forma práctica y eficaz.
- **Observaciones:** introduce información complementaria en el caso de considerarse necesario.
- **Bibliografía:** se proporciona la información de las fichas técnicas de los fármacos así como de las publicaciones especializadas.

## **2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1 HIPÓTESIS

De forma habitual el perfil del paciente ingresado en los servicios de Medicina Interna asumimos que es de edad avanzada, con múltiple pluripatología asociada y, como consecuencia de estos factores, polimedicado por lo que no sería infrecuentes las interacciones farmacológicas en estos pacientes ya que en ellos están presentes varios de aquellos factores de riesgo para que tengan lugar.

Existen un amplio número de bases de datos sobre interacciones farmacológicas, este hecho nos puede inducir a pensar que se trata de un área de máximo interés sin un estándar bien definido. Sin embargo, a pesar del gran número existente de bases de datos, la utilización de aquellas que presentan una mayor facilidad de acceso para los clínicos no es una práctica clínica habitual.

El siguiente estudio se plantea para valorar la utilidad de las diferentes bases de datos para la identificación de interacciones farmacológicas, así como su grado de concordancia. Además de permitirnos una adecuada valoración del perfil del paciente ingresado en nuestro servicio así como el manejo del paciente en el servicio de Medicina Interna.

En nuestro estudio planteamos que la definición de una serie de parámetros demográficos relacionados con las interacciones farmacológicas junto con un uso adecuado de las bases de datos existentes nos permitiría un adecuado manejo de los pacientes por parte del personal facultativo, minimizando el riesgo de reacciones adversas derivadas de un mal uso de los fármacos existentes al disminuir la probabilidad de interacciones farmacológico

Por otro lado planteamos si las interacciones farmacológicas que tenían lugar en los diferentes tratamientos podrían estar relacionadas con una mayor frecuencia de los reingresos que presentaban estos pacientes o por el contrario no presentan ninguna relación establecida.

## 2.2 OBJETIVOS

En el presente estudio se pretendía:

1. Describir el **perfil** de los pacientes que fueron dados de alta del servicio de Medicina Interna durante el año 2009 en el Hospital Universitario Clínico San Carlos.
2. Describir la **existencia de posibles interacciones farmacológicas** en los informes de alta de dicho servicio así como su nivel de gravedad según las diferentes bases de datos existentes.
3. Describir las **interacciones farmacológicas que se producen con mayor frecuencia** así como los **tipos** de interacciones y los **mecanismos** de las mismas
4. Valorar los **factores predictores del riesgo** a la hora de producción de interacciones farmacológicas en nuestra población como pueden ser la edad, la polimedicación o la pluripatología.
5. Valorar la **concordancia de los resultados** mediante la utilización de dos bases de datos diferentes (Medi-Interact y Lexi-interact)
6. Valorar la **influencia** de las interacciones farmacológicas en el **reingreso** en los tres meses posteriores del alta hospitalaria del paciente.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Se trata se un estudio realizado en el Hospital Universitario Clínico San Carlos. Se revisaron los informes de alta de los pacientes ingresados en todas las diferentes áreas médicas del servicio de Medicina Interna durante el año 2009.

### **3.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

El total de las altas del servicio de Medicina Interna durante el año 2009 fue de 1023. Se calculó el tamaño de la muestra necesario para obtener una precisión del 5% y un intervalo de confianza de 95% para obtener un  $P < 0,001$ , resultando un tamaño muestral de 280. Se seleccionaron de forma aleatoria 300 informes de alta mediante el programa SSPS versión 15.0

### **3.3 RECOGIDA DE DATOS**

Se procedió a revisar los informes de alta seleccionados de forma aleatoria recogiendo los datos de sexo, edad, diagnóstico principal al alta y diagnósticos secundarios asociados descritos en forma de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) así como los fármacos prescritos al alta. En la tabla 6 se muestra un resumen de las variables que han sido analizadas en el presente estudio.

Mediante el uso de bases de datos informatizadas accesibles vía online se procedió a la valoración de la existencia o no de interacciones farmacológicas en los tratamientos revisados. Para dicho propósito se utilizaron dos bases de datos diferentes: Medinteract.net y Lexi-interact, y se realizó una comparación entre ambas para poder valorar la concordancia de los resultados. No se tuvieron en cuenta aquellas interacciones farmacológicas que tenían lugar entre fármacos comercializados en forma de combinación ya que, dimos por hecho, que el laboratorio habría considerado estas mismas así como su beneficio-riesgo antes de su salida al mercado.

Se utilizó la clasificación ATC (The Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System) de principios activos que es un sistema de clasificación europeo de los diferentes fármacos agrupándolos en función de sistema u órgano efector, efecto

farmacológico, las indicaciones terapéuticas y el efecto farmacológico (14) para el adecuado manejo de las bases de datos realizadas.

Finalmente se revisó la evolución posterior de aquellos pacientes que presentaban algún tipo de interacción farmacológica. Para ello se valoraron aquellos reingresos, de haberse producido, que hubieran tenido lugar en los tres meses posteriores a la fecha de alta y valorando si estaban relacionados con la interacción medicamentosa observada.

Tabla 6: Variables analizadas en nuestro estudio

<u>Variables analizadas:</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>Demográficas:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Edad</li><li>• Sexo</li><li>• Diagnóstico principal al alta</li><li>• Diagnósticos secundarios</li><li>• Duración del ingreso</li><li>• Mortalidad durante el ingreso</li><li>• Reingreso</li></ul></li><li>➤ <b>En relación con el tratamiento:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento farmacológico al alta</li><li>• Número de fármacos al alta</li><li>• Interacciones farmacológicas en Lexi-interact:<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí: tipo</li><li>• No</li></ul></li><li>• Interacciones farmacológicas en Medinteract:<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí: tipo</li><li>• No</li></ul></li></ul></li></ul>

### 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumieron con su media junto a la desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustaban a una distribución normal se presentaron con la mediana junto al rango intercuartílico (RIC: Percentil<sub>25</sub>-

Percentil<sub>75</sub>). El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Dicho estudio se completó mediante la inspección gráfica del histograma y del diagrama de cajas (box-plot) de cada una de las variables cuantitativas. Además se realizó un análisis visual de las posibles anomalías de la distribución observada respecto a la normal mediante los diagramas diagrama cuantil-cuantil (qqplot).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. La magnitud de efecto se evaluó mediante el descriptivo de frecuencias de cada grupo o mediante el cálculo de Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Para estudiar la asociación de las variables cuantitativas en distintos los grupos se utilizó el test de la t de Student (cuando la variable de agrupación fuera de 2 categorías) y el análisis de la varianza (ANOVA) para agrupaciones de más de 3 categorías. En caso de que las variables cuantitativas no se ajustaran a una distribución normal se usó el test no paramétrico de la mediana.

La asociación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de que ambas presentasen distribución normal) o con el coeficiente de correlación de Spearman (en caso contrario).

La concordancia entre la clasificación Lexi-Interact y Medi-Interact se estudio mediante el índice Kappa.

Se ajustaron modelos de regresión logística para las variables dependientes de: interacción Lexi-Interact, interacción Medi-Interact y reingreso. Los modelos se ajustaron por aquellas variables clínicamente relevantes o que resultaron estadísticamente significativas a nivel univariado.

Para todos los contrastes se utilizó un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico STATA 12.0.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE NUESTRA POBLACIÓN

Durante el año 2009 se dieron de alta en los diferentes servicios de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos 1023 pacientes, se procedió a la selección por muestreo aleatorio simple de 300 pacientes.

De los informes de alta disponibles 38 se debían al segundo ingreso hospitalario del paciente durante dicho año y 8 de los informes de alta fueron del tercer ingreso por lo que el número total de episodios disponibles para el análisis fue de 346, dado que la mortalidad en nuestra población fue del 11,85 % se descartaron 41 informes para el análisis estadístico de las interacciones de los tratamientos al alta por haberse producido el fallecimiento del paciente durante el ingreso hospitalario, por tanto disponíamos de 282 pacientes con un total de 305 informes para dicho análisis como se muestra en la figura 1.

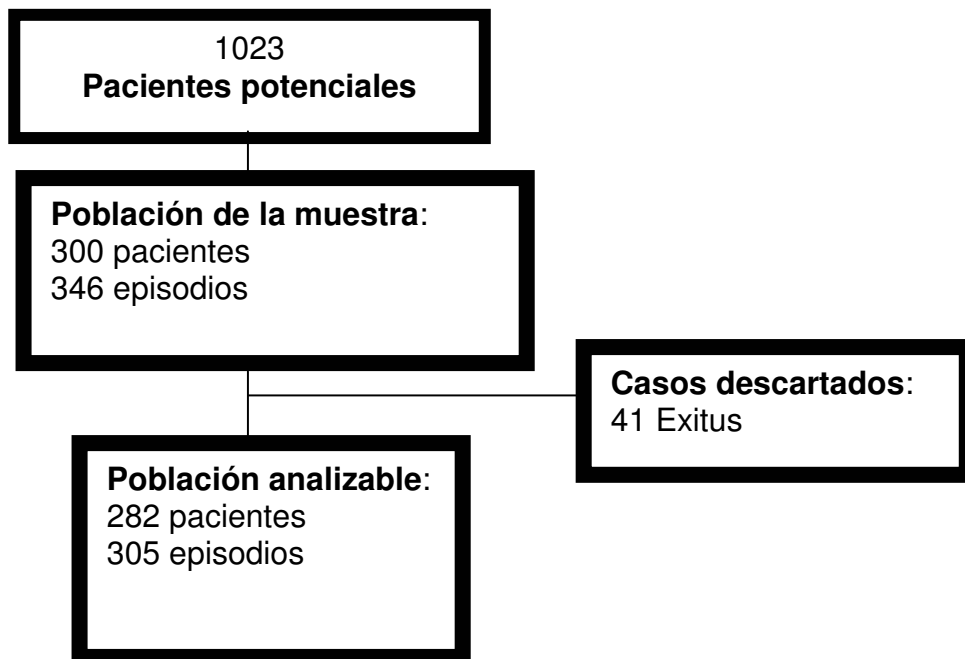


Figura 1: Selección muestral

La media de edad del total de nuestra muestra fue de 72,42 años (DE 16,93) y la mediana de 75 años (RIC 63-84), para facilitar el posterior análisis se establecieron unos intervalos de edad que se muestran en la figura 2:

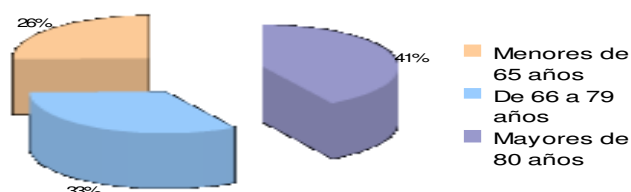


Figura 2: Intervalos de edad

En cuanto a la distribución del total episodios en función del sexo: 193 (55,8%) de los informes de alta revisados correspondieron a varones y 153 (44,2%) informes eran de población femenina. La media de edad para la población masculina fue de 70,54 años (DE 16,39) y para la femenina fue de 74,78 años (DE 17,35). La distribución del sexo en función de los diferentes rangos de edad se muestra en la figura 3:

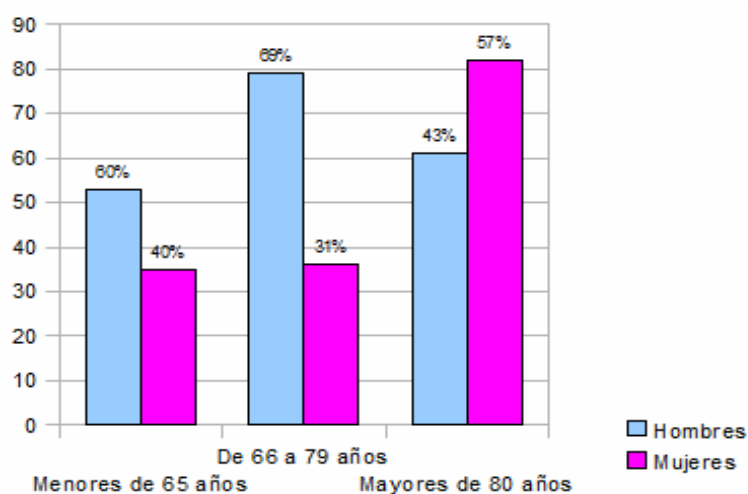


Figura 3: Distribución del sexo en función de la edad

La patología más frecuente encontrada en el servicio de Medicina Interna fue de origen respiratorio en un 25,73% seguida de patología del sistema circulatorio en un 19,30% y de la patología digestiva (15,79%) El diagnóstico más frecuente al alta fue el de Neumonía sin especificación del microorganismo responsable con 88 casos descritos en nuestra población (9,06%) al que habría que añadir 9 casos de neumonía neumocócica y 6 de infección respiratoria por broncoaspiración, seguido del de exacerbación aguda de EPOC con 15 casos (4,39%) y de insuficiencia cardíaca congestiva con 13 casos (3,8%)

Para la valoración de la comorbilidad de nuestra población tuvimos en cuenta el número de diagnósticos secundarios presentes en el informe de alta, nuestra muestra presentó una mediana de 7 (RIC 5-10).

Cuando se valoró la distribución de la comorbilidad en nuestra población en función del sexo no se observó diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en cuanto al número de diagnósticos secundarios al alta ( $p = 0,254$ ), presentando los varones una mediana de 7 (RIC 4-10) y las mujeres de 7 (RIC 5-10), en la figura 4 se muestra la mediana del número de diagnósticos al alta en función del sexo.

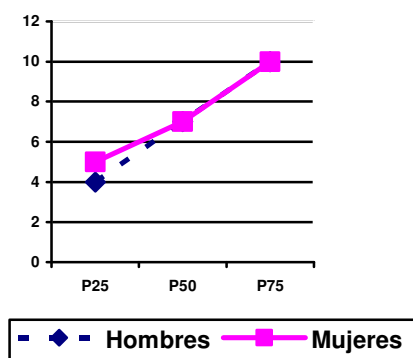


Figura 4: Diagnósticos secundarios al alta (nº) en función del sexo

En función del sexo se observa que el 41% de los varones presentan un número superior a la mediana de diagnósticos secundarios frente al 48% de las mujeres, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia ( $p = 0,254$ ), estos porcentajes de pacientes con más de 7 diagnósticos al alta en función del sexo son mostrados en la figura 5.

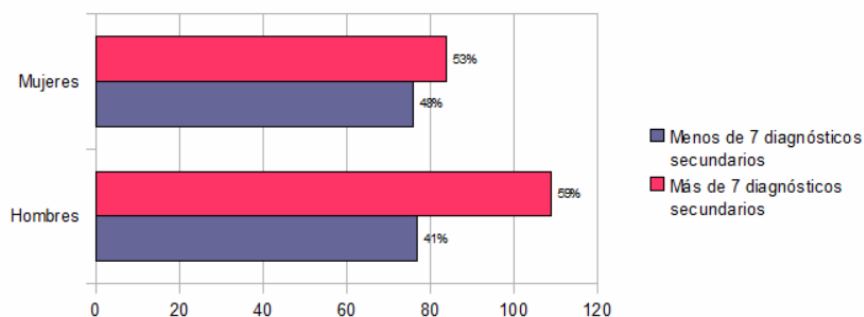


Figura 5: Porcentaje de pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta superior a la mediana en función del sexo

Los diagnósticos secundarios relacionados con el aparato cardiovascular parecieron verse influenciados por el sexo de los pacientes en el caso de la patología cardiológica

en general ( $p = 0,014$ ) y con la patología del sistema circulatorio ( $p = 0,047$ ), al igual que con la hipertensión arterial ( $p = 0,013$ ) siendo más frecuente en los pacientes mujeres que en los varones. Tanto en las arritmias cardíacas, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca no se observó esta relación.

La patología respiratoria de forma global no presentaba diferencias en cuanto a su presentación en función del sexo ( $p = 0,128$ ) aunque el EPOC y la neumonía como diagnóstico secundario se presentó con más frecuencia en los paciente varones ( $p = 0,001$  y  $p = 0,036$  respectivamente)

La patología digestiva de forma global como diagnóstico secundario no presentaba diferencias de distribución en función del sexo ( $p = 0,685$ ) que si se observaron en el caso de las hepatopatías ( $p = 0,024$ ) que fueron más frecuentes en la población masculina.

La patología de origen nefrológico no se vio influenciada por el sexo ( $p = 0,696$ ) al igual que la genitourinaria ( $p = 0,335$ ).

La patología neurológica de forma global no presentó diferencias significativas de presentación en cuanto al sexo ( $p = 0,408$ ) al igual que la patología cerebrovascular ( $p = 0,281$ )

Las alteraciones endocrinológicas no presentaron diferencias de presentación en cuanto sexo ( $p = 0,122$ ) aunque valorando la patología tiroidea de forma independiente se observó una presentación más frecuente en el sexo femenino ( $p = 0,014$ ). La dislipemia no presentó diferencias de incidencia en cuanto al sexo ( $p = 0,330$ )

La frecuencia de la patología infecciosa no se vio influenciada por el sexo ( $p = 0,359$ ) sin embargo la presentación de diagnósticos secundarios relacionados con el VIH fue más frecuentes en varones ( $p = 0,021$ )

La población femenina presentó mayor incidencia de patología reumatológica de forma global ( $p < 0,001$ ) así como en las osteopatías ( $p = 0,004$ ), las artropatía ( $p < 0,001$ ) y las osteoartritis ( $p < 0,001$ ).

La patología hematológica se observó con una mayor frecuencia en el sexo femenino ( $p = 0,035$ ) al igual que los diagnósticos secundarios relacionados con la anemia ( $p = 0,014$ ) y con los trastornos carenciales ( $p = 0,048$ )

La patología psiquiátrica de forma global presentó una mayor frecuencia en la población femenina ( $p < 0,001$ ) mientras que los trastornos mentales fueron más frecuentes en los varones aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,076$ ). Los trastornos de dependencia de forma global fueron más frecuentes en varones ( $p < 0,001$ ) así como si valoramos el hábito tabáquico de forma aislada ( $p < 0,001$ ), el alcoholismo ( $p = 0,002$ ) pero no en el consumo perjudicial de drogas ( $p = 0,358$ ).

En los trastornos cognitivos la frecuencia de presentación en función del sexo no presentó diferencias significativas ( $p = 0,427$ ) al igual que en las demencias ( $p = 0,217$ ).

Si que se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución del número de diagnósticos secundarios al alta según los rangos de edad ( $p = 0,022$ ), presentando la población menor de 65 años una mediana de 5 (RIC 3-9), mientras que los comprendidos entre 66 y 79 años tenían una mediana de 7 (RIC 4-11) y los mayores de 80 años de 8 (RIC 6-11) como se puede observar en la figura 6:

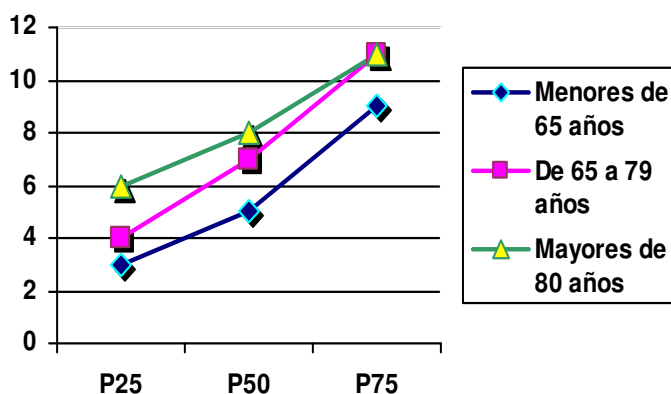


Figura 6: Diagnósticos secundarios al alta (nº) en función de la edad

Al analizar el número de diagnósticos secundarios al alta de nuestra población, mediana de 7 diagnósticos secundarios (RIC 5-10), vemos que el 35% de los pacientes menores de 65 años presentan un número superior a la mediana de diagnósticos secundarios, el

45% de los pacientes entre los 66 y los 79 años y el 54% de los mayores de 80 años también tienen más de 7 diagnósticos secundarios al alta como se representa en la figura 7. Se observa una tendencia a presentar un mayor número de diagnósticos secundarios al alta con la edad ( $p = 0,022$ ).

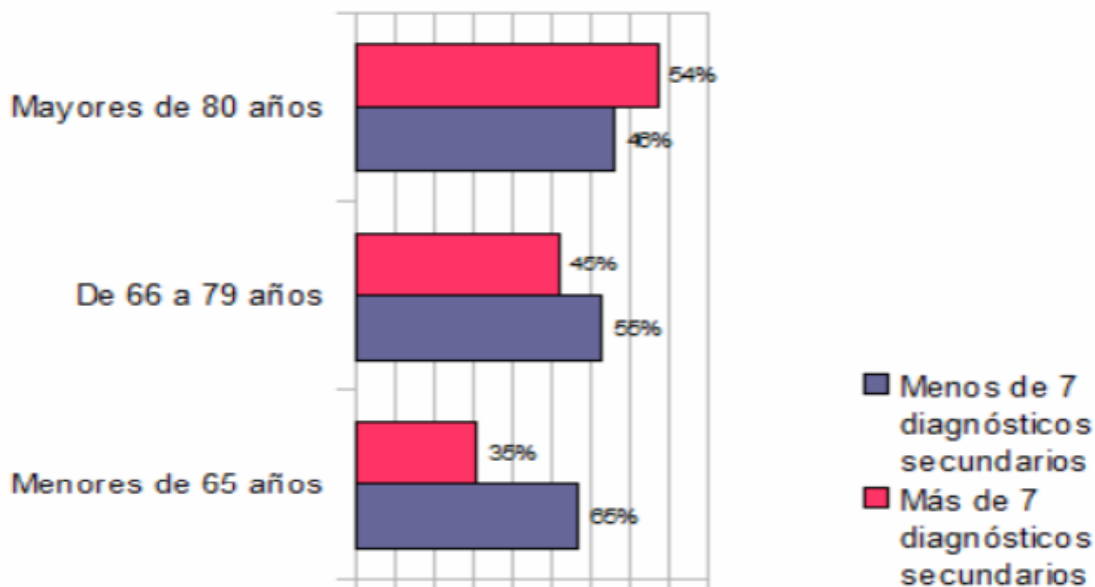


Figura 7: Porcentaje de pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta superior a la mediana en función de la edad

Tanto en la patología cardiológica como en la del sistema circulatorio se observó diferencias estadísticamente significativas de las frecuencias de presentación de las mismas en función de la edad ( $p < 0,001$  en ambas). Del mismo modo también presentaron diferencias en la distribución en función de los diferentes rangos de edad la enfermedad hipertensiva ( $p < 0,001$ ), las arritmias cardíacas ( $p < 0,001$ ), la cardiopatía isquémica ( $p = 0,027$ ) y la insuficiencia cardíaca ( $p = 0,005$ ).

No se observan diferencias en cuanto a la presentación de en función de los rangos de edad definidos en nuestro estudio de la patología respiratoria de forma global ( $p = 0,370$ ) ni de los pacientes con EPOC ( $p = 0,350$ ) ni de los pacientes que presentaron entre sus diagnósticos secundarios el de neumonía ( $p = 0,978$ )

La patología de origen digestivo de forma global no presentó diferencias de distribución en función de la edad ( $p = 0,150$ ) que si se observaron al valorar a los pacientes con algún diagnóstico secundario de hepatopatía ( $p < 0,001$ ) observándose un mayor número de casos en los menores de 65 años.

En cuanto a la distribución de los casos de diagnósticos secundarios relacionados con patología nefrológica esto impresionaron de presentar un mayor número de casos en los mayores de 80 años ( $p = 0,046$ ). En el caso de las patología genitourinaria y urológicas estas presentaron un menor número de casos en los menores de 65 años ( $p < 0,001$  en ambas). En cuanto a la hipertrofia benigna de próstata no se observó ningún caso en los menores de 65 años ( $p = 0,001$ )

La patología neurológica de forma global no presentó diferencias significativas de presentación en cuanto a la distribución por edad ( $p = 0,380$ ) mientras que la patología cerebrovascular presentó un menor número de casos en los menores de 65 años ( $p = 0,021$ )

En cuanto a la patología de origen endocrinológico el mayor número de pacientes se encuentran en el rango de edad comprendido entre los 66 y 79 años ( $p = 0,005$ ), sin embargo estas diferencias no se observaron cuando se trataba de patología tiroidea ( $p = 0,072$ ) ni en el caso de las dislipemias ( $p = 0,270$ ).

Las infecciones fueron más frecuentes en aquellos pacientes menores de 65 años ( $p = 0,035$ ) al igual que los diagnósticos secundarios relacionados con el VIH ( $p < 0,001$ )

La patología reumatológica fue más frecuente en mayores de 80 años ( $p = 0,001$ ) tanto en las artropatías como en al osteoartritis ( $p = 0,002$  y  $p = 0,001$  respectivamente), aunque en las osteopatías no se observaron diferencias en cuanto a la presentación por rangos de edad ( $p = 0,135$ ).

No se observó diferencias en la frecuencia de presentación de los trastornos hematológicos en función de los diferentes rangos de edad ( $p = 0,674$ ) como tampoco se vieron en los casos de anemia ( $p = 0,129$ ) y de los trastornos carenciales ( $p = 0,456$ )

La patología psiquiátrica de forma global no presentó diferencias en cuanto rango de edad ( $p = 0,997$ ) aunque si se observó una mayor frecuencia en menores de 65 años ( $p < 0,001$ ) en los trastornos mentales. Los trastornos de dependencia de forma global también fueron más frecuentes en menores de 65 años ( $p < 0,001$ ) así como si valoramos

el hábito tabáquico de forma aislada ( $p < 0,001$ ), el alcoholismo ( $p < 0,001$ ) y el consumo perjudicial de drogas ( $p < 0,001$ ).

En los trastornos cognitivos la frecuencia de presentación fue mayor en mayores de 80 años ( $p = 0,001$ ) al igual que en las demencias ( $p = 0,003$ ).

Nuestra población presentó una mortalidad del 11,85% durante el ingreso hospitalario. En la figura 8 se puede observar que de los 41 casos en los que se produjo el fallecimiento 25 (60,98%) eran varones y 16 mujeres (39,02%). En cuanto a la edad de los pacientes el 4,88% se produjo en pacientes menores de 65 años, el 31,71% en pacientes con edades comprendidas entre los 66 y los 79 años y el 63,41% en mayores de 80 años.

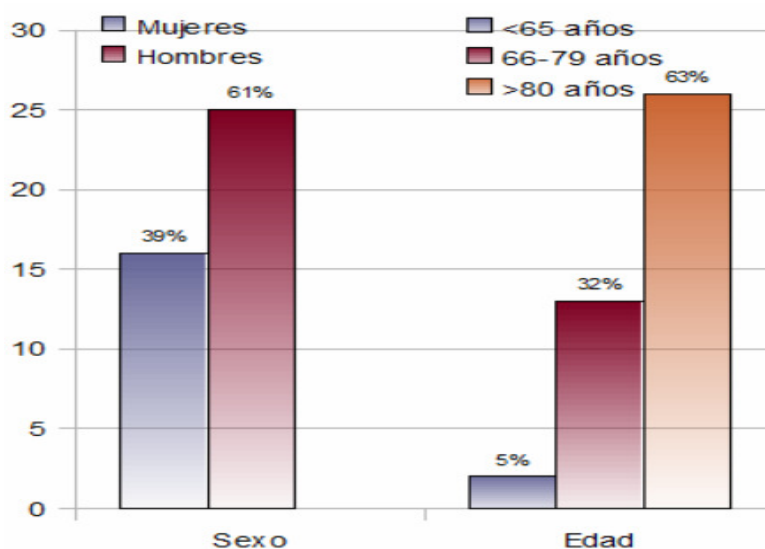


Figura 8: Porcentaje de mortalidad en función del sexo y la edad

Si valoramos la mortalidad en función del diagnóstico principal durante su ingreso observamos que la causa más frecuente implicada en los exitus de nuestro servicio fue la insuficiencia cardíaca aunque no se observó una significación estadística, seguida de la patología del sistema circulatorio siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p = 0,028$ ). En la figura 9 se puede observar los porcentajes de mortalidad acontecida durante el ingreso hospitalario en función de los diferentes diagnósticos principales encontrados en los informes de exitus de nuestra población:

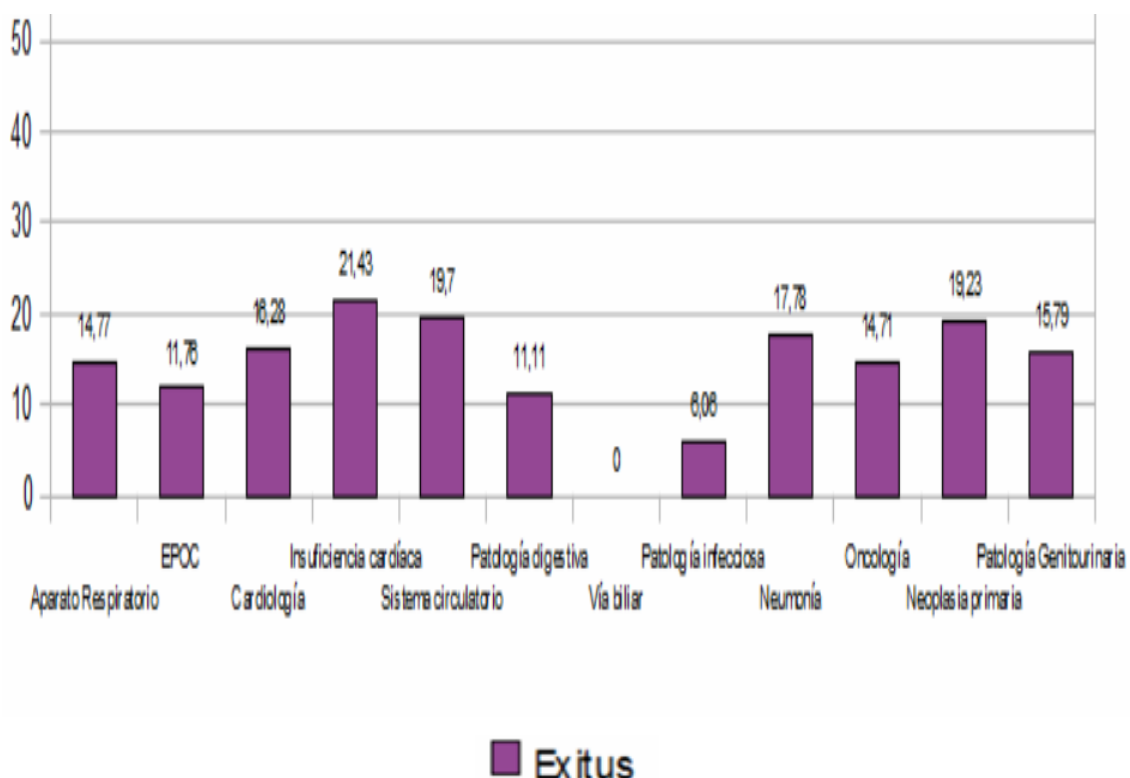


Figura 9: Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos PRINCIPALES en los informes de exitus.

Al valorar la mortalidad de nuestra población en función de la comorbilidad asociada vemos que los pacientes con diagnósticos asociados con problemas infecciosos presentan un mayor riesgo que aquellos que no lo presentan, siendo estadísticamente significativo en los casos de la asociación de sepsis ( $p < 0,001$ ), la micosis asociada a la enfermedad de base ( $p = 0,014$ ), en el caso de las neumonías no es significativa ( $p = 0,096$ ). También destaca una mayor relación de mortalidad con los diagnósticos relacionados con la patología cardiovascular en especial la cardiopatía isquémica ( $p = 0,003$ ) y la enfermedad arterial periférica ( $p = 0,048$ ), la insuficiencia cardíaca en el caso de estar presente como diagnóstico asociado no presenta una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,09$ ). Cabe destacar aquellas patología que presentan una menor mortalidad asociada como la anemia ( $p = 0,044$ ) y, aunque no son estadísticamente significativas, las dislipemias ( $p = 0,055$ ) y los trastornos nutricionales ( $p = 0,055$ ). La figura 10 muestra los porcentajes de mortalidad en función de los diferentes diagnósticos secundarios encontrados en los informes de exitus de nuestra población:

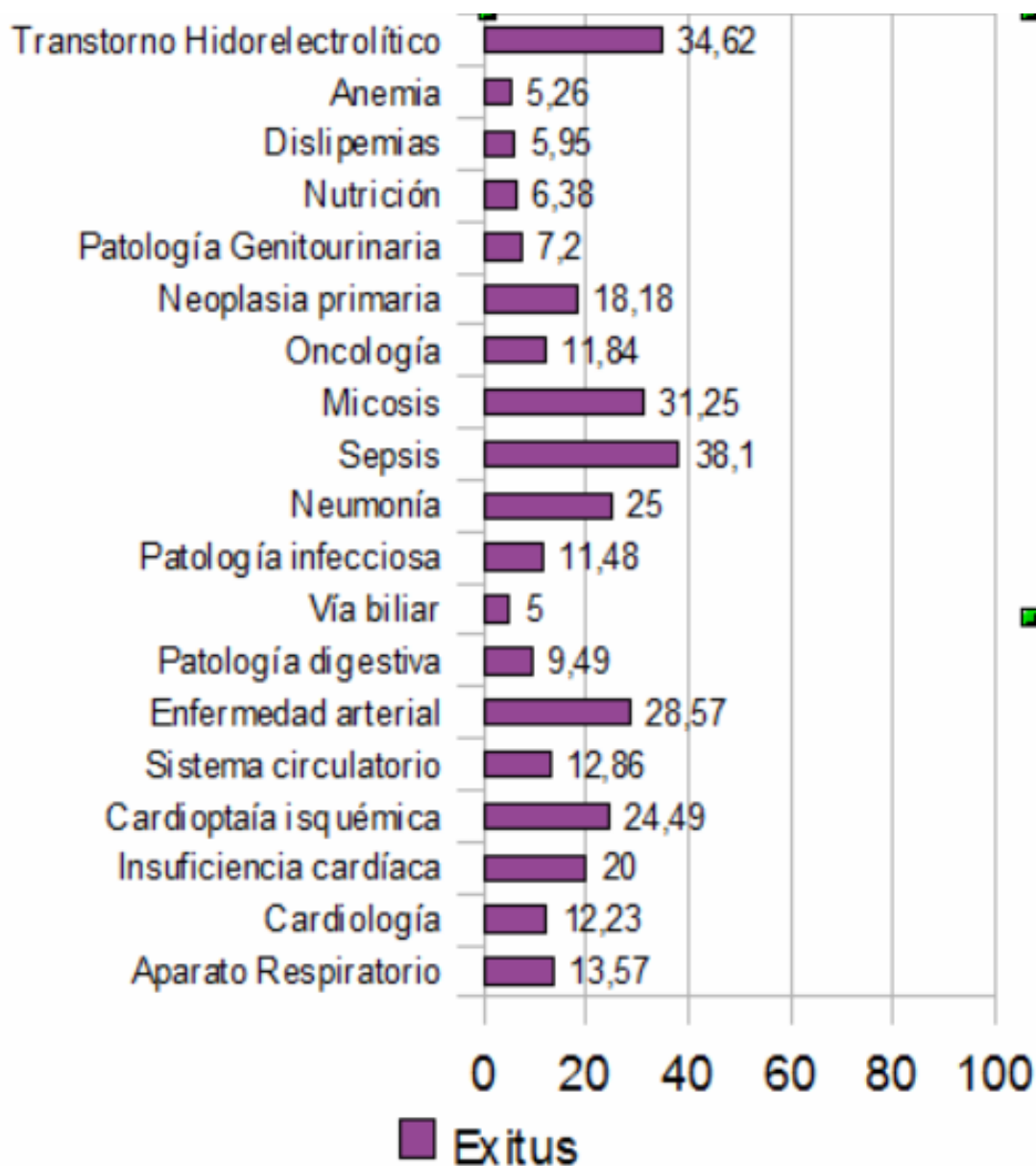


Figura 10: Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos SECUNDARIOS en los informes de exitus.

Por último, si valoramos la mortalidad durante el ingreso de los pacientes en función de todos los diagnósticos que están presentes en el informe de exitus los resultados son muy similares a cuando lo hacemos sólo en función de los diagnósticos principales, destacando que de forma agrupada tiene un mayor peso las neoplasias primarias aunque no es estadísticamente significativo ( $p = 0,077$ ) seguido de la Insuficiencia cardíaca ( $p = 0,029$ ) como se puede observar en la figura 11:

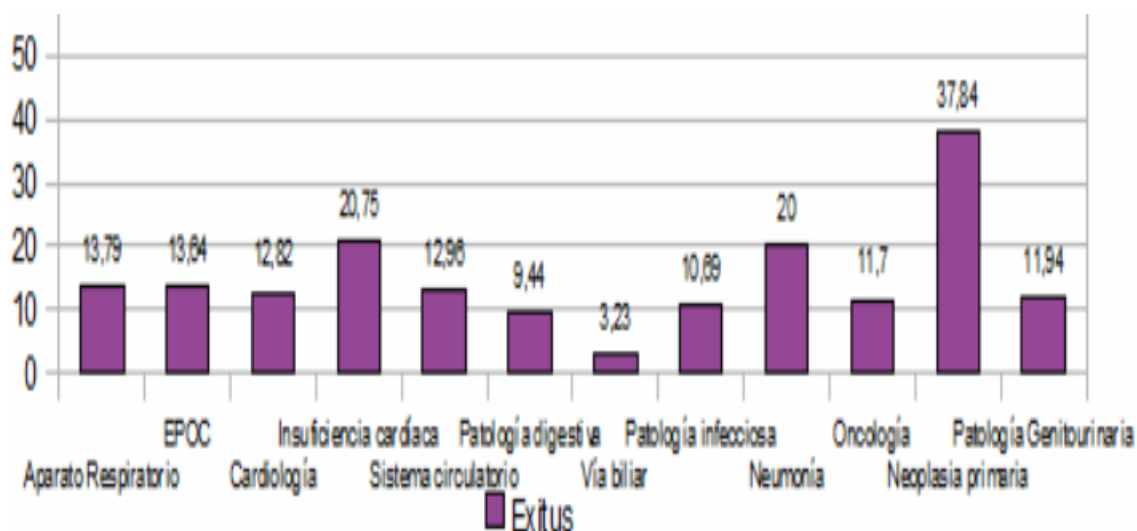


Figura 11: Porcentaje de mortalidad durante el ingreso en función de los diferentes diagnósticos AGRUPADOS en los informes de exitus.

Para la valoración de la duración del ingreso hospitalario utilizamos la mediana dada la asimetría de nuestra población ya que la duración mínima del ingreso fue de un día y la hombres presentaron una mediana de 10 días (RIC 6-15) y las mujeres una mediana de 11 días (RIC 6-17,75) de estancia hospitalaria como podemos observar en la figura 12:

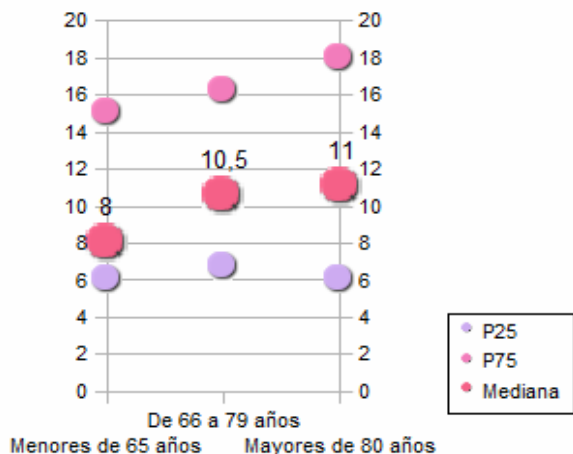


Figura 12: Duración del ingreso (días) en función de la edad

Al valorar el número de fármacos prescritos al alta obtuvimos una mediana de 6 (RIC 4-9), en el caso de los varones la mediana del número de fármacos al alta fue de 7 (RIC 4-9) y en el caso de la población femenina fue de 6 (RIC 4-9). En la población con edades menores de 65 años la mediana del número de fármacos prescritos alta fue de 5 (RIC 2-8), en aquellos con edades comprendidas entre 65 y 80 años fue de 7 (RIC 4-9) y en los pacientes mayores de 80 años fue de 6 (RIC 5-9).

En las figuras 13 y 14 se pueden observar el número de fármacos prescritos al alta tanto en función del sexo y de los rangos de edad:

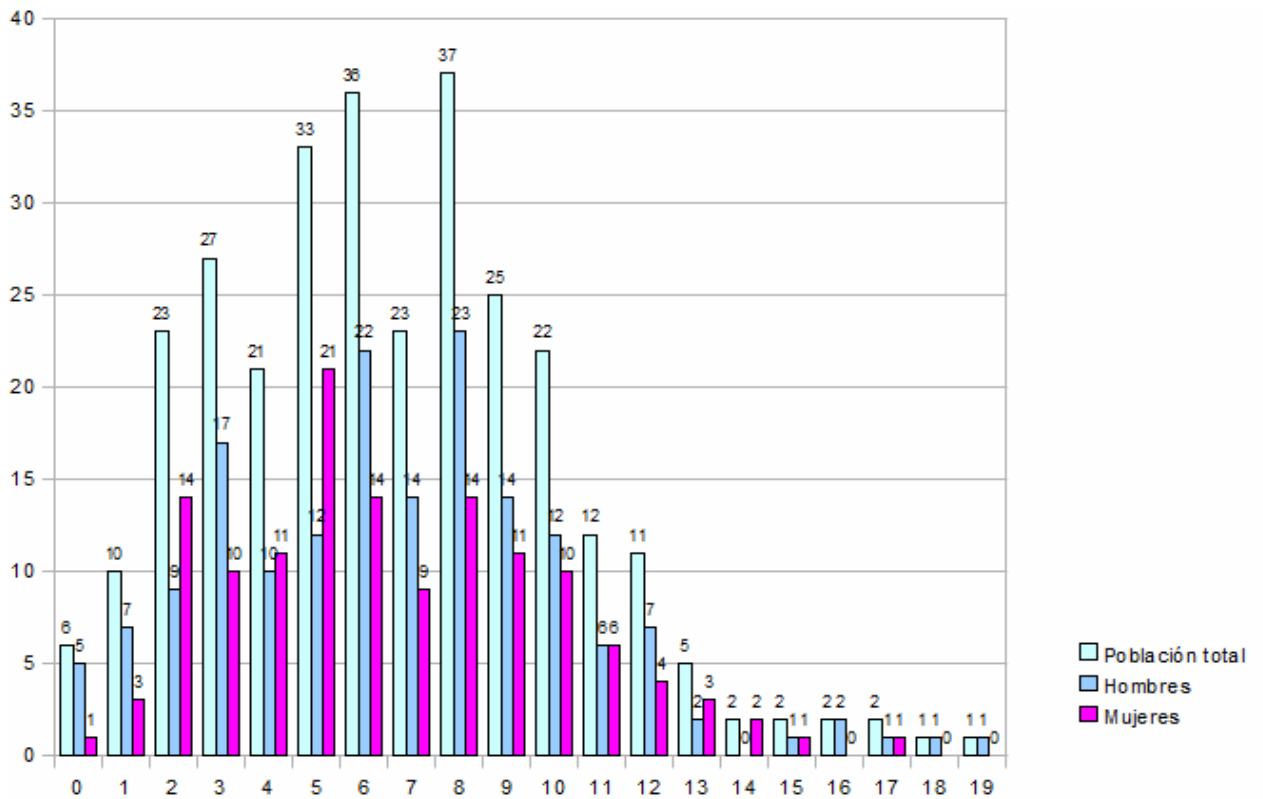


Figura 13: Número de fármacos prescritos al alta en función del sexo

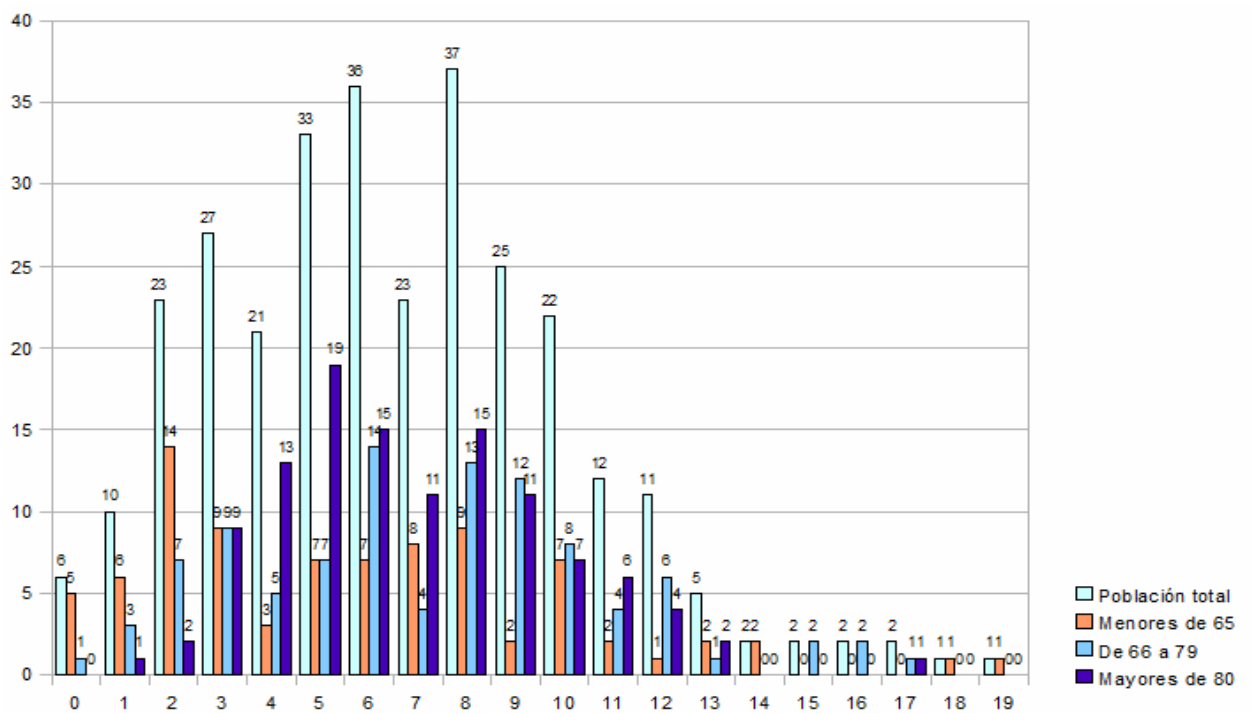


Figura 14: Número de fármacos prescritos al alta en función de la edad

## 4.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS AL ALTA

Se procedió al análisis de forma global de las interacciones farmacológicas encontradas en los tratamientos prescritos al alta de los episodios revisados, tanto con la base de datos de Lexi.Interact y como con Medi-Interact, destacando que los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas eran aquellos usados para el tratamiento de enfermedades del tracto alimentario y metabolismo como refleja la figura 15:

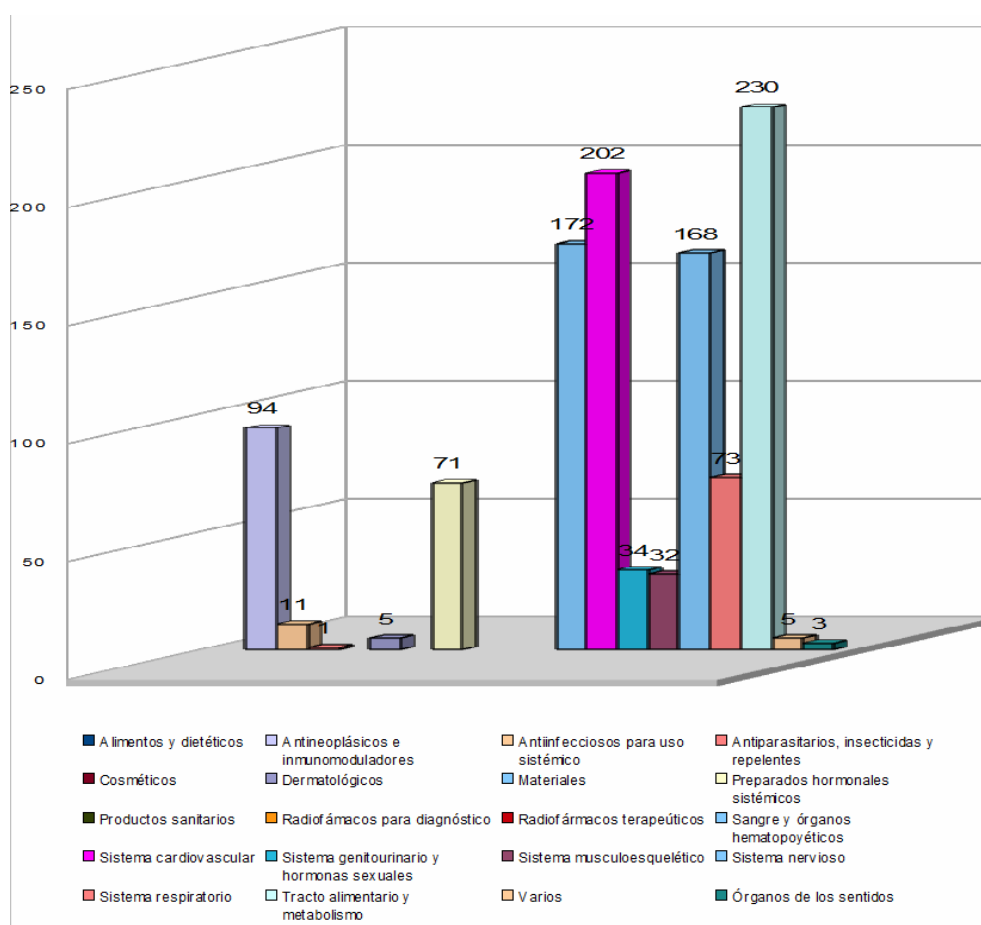


Figura 15: Número absoluto de interacciones medicamentosas encontradas (LI; MI) en los tratamientos al alta según la clasificación por grupos anatómicos

Revisando las interacciones encontradas en nuestra muestra según grupo terapéutico los fármacos más frecuentemente implicados son aquellos utilizados como agentes para el tratamiento de las alteraciones causadas por ácidos, 186 episodios presentaban algún tipo de interacción medicamentosa en la cual estaban implicados dichos fármacos, seguidos de los agentes antitrombóticos (127 episodios), diuréticos (103 episodios) y

agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (101 episodios). En las tablas 7 y 8 se muestran el número absoluto de episodios que presentan interacciones en los diferentes grupos terapéuticos.

Tabla 7: Grupos farmacológicos según la clasificación terapéutica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta.

<b>20 grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas (n= 305 episodios)</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Nº episodios</b>
1. Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	186
2. Agentes antitrombóticos	127
3. Diuréticos	103
4. Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina	101
5. Psicodélicos	99
6. Antibacterianos para uso sistémico	83
7. Analgésicos	82
8. Agentes modificadores de los lípidos	79
9. Preparados antianémicos	65
10. Terapia cardíaca	61
11. Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	61
12. Laxantes	56
13. Antidiabéticos	54
14. Corticosteroides para uso sistémico	50
15. Psicoanaléuticos	48
16. Bloqueantes de los canales del Calcio	35
17. Antiepiléuticos	33
18. Betabloqueantes	31
19. Urológicos	31
20. Suplementos minerales	29

Tabla 8 : Número absoluto de interacciones medicamentosas encontradas (LI; MI) en los tratamientos al alta según la clasificación por grupos terapéuticos (n=305 episodios).

<b>1. Alimentos y dietéticos</b>	
<b>2. Antiinfecciosos para uso sistémico</b>	
• Antibacterianos para uso sistémico.....	83
• Antimicóticos de uso sistémico.....	14
• Antimicobacterias.....	4
• Antivirales de uso sistémico.....	17
• Sueros inmunes e inmunoglobulinas.....	0
• Vacunas.....	0
<b>3. Antineoplásicos e inmunomoduladores</b>	
• Antineoplásicos.....	2
• Terapia endocrina.....	9
• Inmunoestimulantes.....	0
• Inmunosupresores.....	0
<b>4. Antiparasitarios, insecticidas y repelentes</b>	
• Antiprotozoarios.....	1
• Antihelmínticos.....	0
• Ectoparasitocidas, incluidos escabicidas, insecticidas y repelentes.....	0
<b>5. Cosméticos</b>	
<b>6. Dermatológicos</b>	
• Antifúngicos para uso dermatológico.....	1
• Emolientes y protectores.....	0
• Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras.....	0
• Antipruriginosos incluidos antihistamínicos, anestésicos, etc.....	0
• Antipsoriasis.....	0
• Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico.....	0
• Preparados dermatológicos con corticosteroides.....	3
• Antisépticos y desinfectantes.....	1
• Apósitos medicamentosos.....	1
• Preparados contra el acné.....	0
• Otros preparados dermatológicos.....	0
<b>7. Materiales</b>	
<b>8. Preparados hormonales sistémicos</b>	
• Hormonas hipofisarias, hipotalámicas y análogos.....	1
• Corticosteroides para uso sistémico.....	50
• Terapia tiroidea.....	26
• Hormonas pancreáticas.....	0
• Homeostasis del Calcio.....	1
<b>9. Productos sanitarios</b>	
<b>10. Radiofármacos para diagnóstico</b>	
<b>11. Radiofármacos terapéuticos</b>	
<b>12. Sangre y órganos hematopoyéticos</b>	
• Agentes antitrombóticos.....	127
• Antihemorrágicos.....	2
• Preparados antianémicos.....	63
• Sustitutos de sangre y soluciones para perfusión.....	2
• Otros agentes hematológicos.....	1
<b>13. Sistema cardiovascular</b>	
• Terapia cardíaca.....	61
• Antihipertensivos.....	6
• Diuréticos.....	103
• Vasodilatadores periféricos.....	0
• Vasoprotectores.....	0
• Betabloqueantes.....	31
• Bloqueantes de los canales del Calcio.....	35
• Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina.....	101
• Agentes modificadores de los lípidos.....	79
<b>14. Sistema genitourinario y hormonas sexuales</b>	
• Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos.....	0
• Otros preparados ginecológicos.....	0
• Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital.....	2
• Urológicos.....	31
<b>15. Sistema musculoesquelético</b>	
• Antiinflamatorios y antirreumáticos.....	9
• Productos tópicos para el dolor articular y muscular.....	0
• Relajantes musculares.....	2
• Antigotosos.....	17
• Preparados para el tratamiento de enfermedades oséas.....	6
• Otros medicamentos para desórdenes del sistema Musculoesqueléticos.....	0
<b>16. Sistema nervioso</b>	
• Anestésicos.....	6
• Analgésicos.....	82
• Antiépilépticos.....	33
• Antiparkinsonianos.....	8
• Psicolépticos.....	99
• Psicoanalépticos.....	48
• Otros fármacos activos sobre el sist. Nervioso.....	15
<b>17. Sistema respiratorio</b>	
• Preparados nasales.....	1
• Preparados para la garganta.....	0
• Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias.....	61
• Preparados para la tos y el resfriado.....	11
• Antihistamínicos para uso sistémico.....	6
• Otros productos para el sistema respiratorio.....	0
<b>18. Tracto alimentario y metabolismo</b>	
• Preparados estomatológicos.....	0
• Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos.....	186
• Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestinos.....	16
• Antieméticos y antinauseosos.....	0
• Terapia biliar y hepática.....	0
• Laxantes.....	56
• Antiidiarréicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales.....	12
• Preparados antiobesidad.....	0
• Digestivos, incluidos enzimas.....	1
• Antidiabéticos.....	54
• Vitaminas.....	19
• Suplementos minerales.....	29
• Tónicos.....	0
• Agentes anabólicos para el uso sistémico.....	0
• Estimulantes del apetito.....	0
<b>19. Varios</b>	
• Alérgenos.....	0
• Todos los demás productos terapéuticos.....	3
• Todos los demás productos no terapéuticos.....	0
• Agentes diagnósticos.....	0
• Medios de contraste.....	3
• Nutrientes generales.....	0
<b>20. Órganos de los sentidos</b>	
• Oftalmológicos.....	3
• Otológicos.....	0
• Preparados oftalmológicos y otológicos.....	0

Del mismo modo se procedió a la valoración de los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las interacciones farmacológicas siendo aquellos utilizados como agentes contra la úlcera péptica y el reflujo los principalmente responsables (163 episodios descritos) seguidos de los agentes antitrombóticos (127 episodios), los hipolipemiantes (79 episodios) y los analgésicos (74 episodios). En la tabla 9 se muestra el número de episodios en los que se observan interacciones al analizarla en función de los grupos farmacológicos.

Tabla 9: Grupos farmacológicas según la clasificación farmacológica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta

<b>25 grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas (n= 305 episodios)</b>	
<b>Grupos farmacológicos</b>	<b>Nº de episodios</b>
1. Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo	163
2. Agentes antitrombóticos	127
3. Agentes modificadores de los lípidos, monofármacos	79
4. Otros analgésicos y antipiréticos	74
5. Diuréticos de techo alto	73
6. Inhibidores de la ECA, monofármacos	71
7. Ansiolíticos	64
8. Laxantes	56
9. Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios	52
10. Fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas	50
11. Corticoides para uso sistémico, monofármacos	50
12. Antidepresivos	42
13. Preparados con hierro	42
14. Insulina y análogos	38
15. Ahorradores de potasio	35
16. Antipsicóticos	34
17. Antiepilépticos	33
18. Betabloqueantes	31
19. Medicamentos usados en la hipertrofia prostática	30
20. Quinolonas antibacterianas	30
21. Glucósidos cardíacos	29
22. Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas	29
23. Vitamina B12 y ácido fólico	27
24. Antagonistas de la Angiotensina II	26
25. Opiodes	22

En cuanto a la clasificación en función de los grupos químicos de los medicamentos destaca que los inhibidores de la bomba de protones (177 episodios) fueron lo más frecuentemente implicados en las interacciones farmacológicas detectadas en nuestro estudio, seguido de las sulfonamidas (80 episodios), los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (74 episodios) y los derivados de las benzodiazepinas (69 episodios). En la tabla 10 se muestra el número absoluto de episodios con interacciones farmacológicas en función de los grupos químicos.

Tabla 10: Grupos químicos según la clasificación farmacológica más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas en los tratamientos al alta

<b>20 grupos químicos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentosas (n= 305 episodios)</b>	
<b>Grupos químicos</b>	<b>Nº episodios</b>
1. Inhibidores de la bomba de protones	177
2. Sulfonamidas, monofármacos	80
3. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	74
4. Derivados de las Benzodiazepinas	69
5. Anilidas	68
6. Inhibidores de la ECA, monofármacos	67
7. Inhibidores de la agregación plaquetaria	66
8. Anticolinérgicos	51
9. Glucocorticoides	51
10. Antagonistas de vitamina K	51
11. Laxantes de mecanismo osmótico	46
12. Preparados orales de Hierro bivalente	36
13. Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	36
14. Antagonistas de la aldosterona	35
15. Biguanidas	34
16. Fluoroquinolonas	30
17. Nitratos orgánicos	29
18. Glucósidos digitálicos	29
19. Antagonistas de la Angiotensina II, monofármacos	26
20. Grupo de la heparina	25
21. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	24
22. Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos	22
23. Ácido fólico y derivados	22
24. Otros antiepilépticos	22
25. Hormonas tiroideas	22

### 4.3 VALORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

#### 4.3.1 Lexi-Interact

De los 305 episodios analizados en nuestro estudio se encontraron interacciones farmacológicas en los tratamientos pautados al alta en 220 de los casos (72,1%) como se puede observar en la figura 16 así como la distribución de las interacciones en función del sexo:

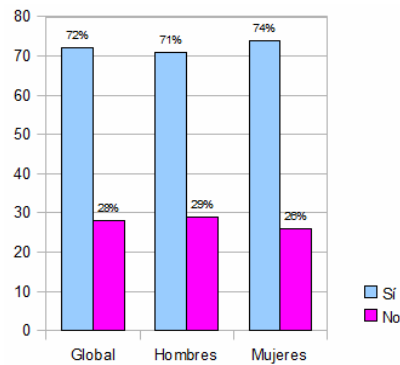


Figura 16: Porcentaje de interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact.

Lexi-Interact clasifica las interacciones en función de la gravedad en A, B, C, D y X (de menor a mayor importancia de las mismas) en la figura 17 se puede ver la distribución en nuestra muestra del porcentaje de interacciones en función de la gravedad (figura 17 A) así como el número de interacciones diferentes presentes en un mismo episodio según la gravedad (figura 17 B):

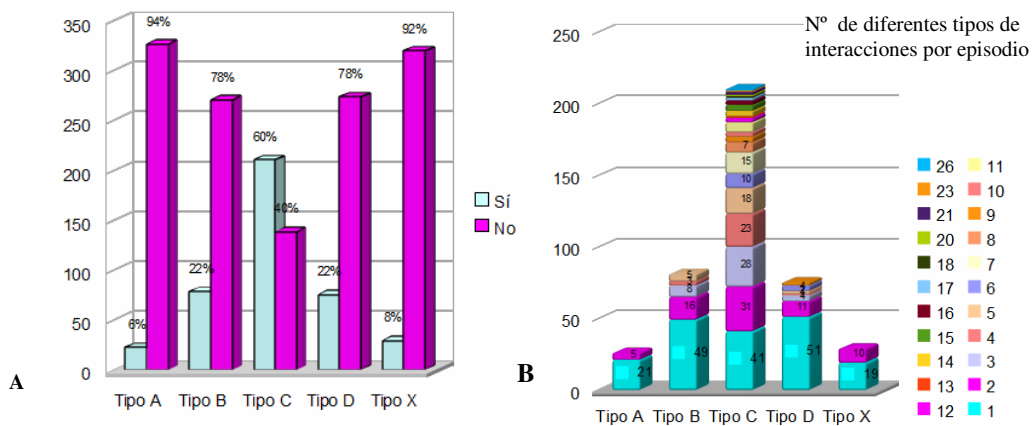


Figura 17: Tipo de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de Lexi-Interact:  
 A: porcentaje de interacciones detectadas en LI en función de la gravedad de las mismas  
 B: número de interacciones diferentes presentes en un mismo episodio según la gravedad

La frecuencia de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de Lexi-Interact no parece verse influenciada en función del sexo, presentado una  $p = 0,705$  en el caso de los varones y  $p = 0,346$  en el género femenino. En la figura 18 se observa la ausencia de relación entre la presencia de interacciones y el sexo.

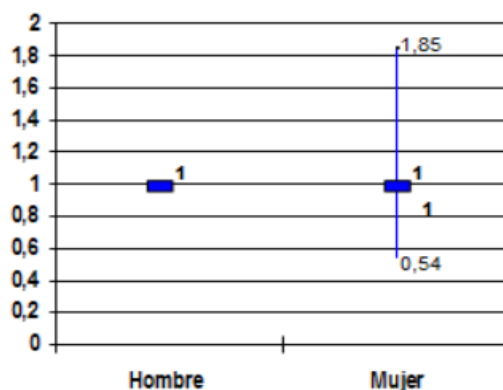


Figura 18: Efecto (Odds Ratio) del sexo sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-Interact.

En la figura 19 se muestra que la mediana de edad para los pacientes con interacciones detectadas mediante LI fue de 77 años frente a la de 73 años de los pacientes en los que no se detectaban interacciones ( $p = 0,012$ ).

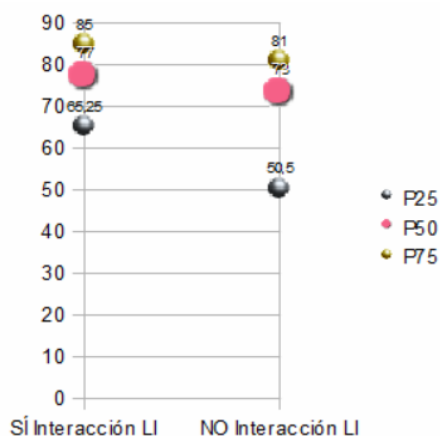


Figura 19: Mediana de edad en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact

Al valorar la presencia de interacciones o no en función de la mediana de edad de nuestra población, 75 años (RIC 63-84), en la figura 20 podemos ver que el 78% de los mayores de 75 años presentan algún tipo de interacción medicamentosa frente al 67% de los menores de 75 años ( $p = 0,045$ ).

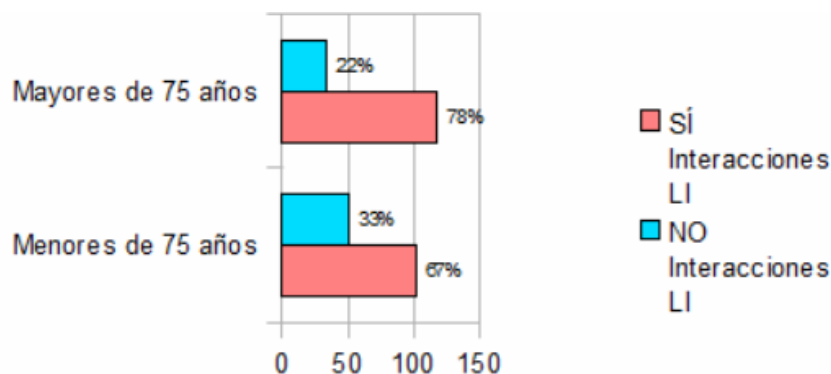


Figura 20: Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar edad mayor o menor a la mediana de nuestra población

Para la valoración de la relación de la frecuencia de las interacciones en función de los diferentes rangos de edad en aquellos episodios con edades menores de 65 años utilizamos el Test exacto de Fisher: 0,145 ( $p = 0,087$ ), usamos la Ji cuadrado tanto en los casos comprendidos entre 66 y 79 años: 0,442 ( $p = 0,305$ ) como en aquellos casos mayores de 80 años: 0,563 ( $p = 0,395$ ). Como se puede observar en la figura 21 no existe un mayor riesgo de interacciones farmacológicas en función de la edad.

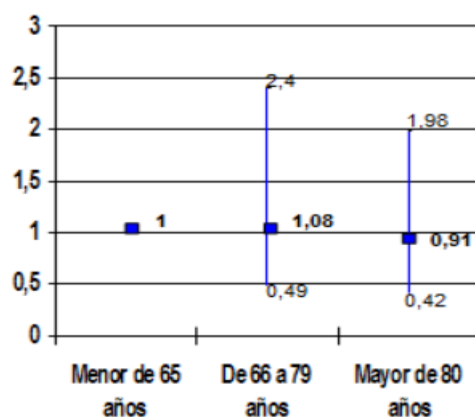


Figura 21: Efecto (Odds Ratio) de la edad sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-interact.

La figura 22 muestra la mediana de fármacos prescritos al alta en nuestra población en función de la presencia o no de interacciones al alta detectadas mediante el uso de Lexi-interact, siendo esta de 8 para los pacientes que tenían al menos una interacción (RIC 5-11) frente a 5 (RIC 3-7) medicamentos en aquellos que no presentaban ningún tipo de interacción. Mediante el test de la mediana se establece una relación estadísticamente significativa entre número de fármacos al alta y mayor riesgo de interacción medicamentosas detectada mediante Lexi-interact ( $p < 0,001$ ).

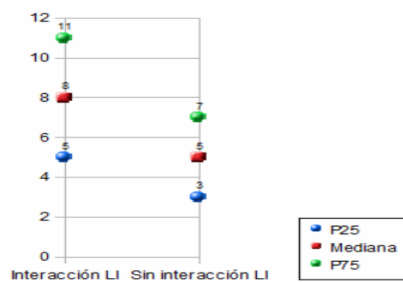


Figura 22: Número de fármacos prescritos al alta en función de la presencia o no de interacción detectada mediante LI

La mediana de diagnósticos secundarios al alta de los pacientes con algún tipo de interacción detectada mediante LI fue de 8 (RIC 5-11) frente a los 5 diagnósticos secundarios que presentaban los pacientes sin interacciones farmacológicas como se muestra en la figura 23.

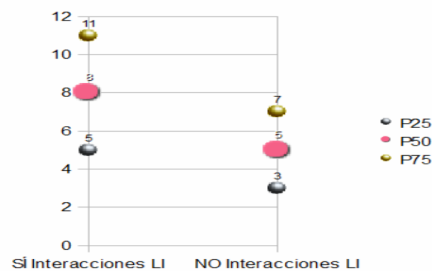


Figura 23: Mediana del número de diagnósticos secundarios en el informe de alta en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante LI

Si valoramos la presencia de interacciones o no en función de la mediana del número de diagnósticos secundarios al alta de nuestra población, 7 diagnósticos (RIC 5-10), el 87,05% de los pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta superior a la mediana de nuestra población presentan algún tipo de interacción medicamentosa frente al 59,69% de los pacientes con un número de diagnósticos secundarios al alta inferior ( $p < 0,001$ ) como podemos ver en la figura 24.

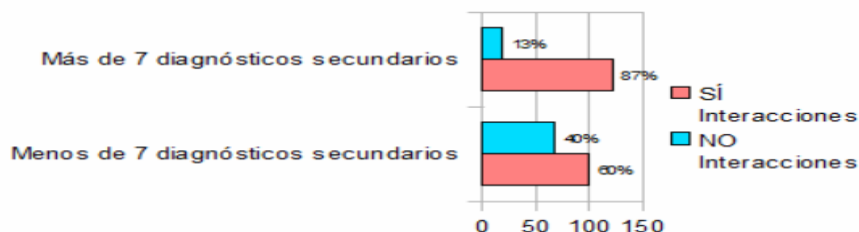


Figura 24: Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar un número de diagnósticos secundarios al alta mayor o menor a la mediana de nuestra población

Del mismo modo destaca un mayor riesgo de presentar interacciones farmacológicas detectadas mediante el uso de Lexiinteract en aquellos pacientes que presentaban más de 5 diagnósticos secundarios al alta (OR 7,25, IC 1,6 -32,77) como muestra la figura 25.

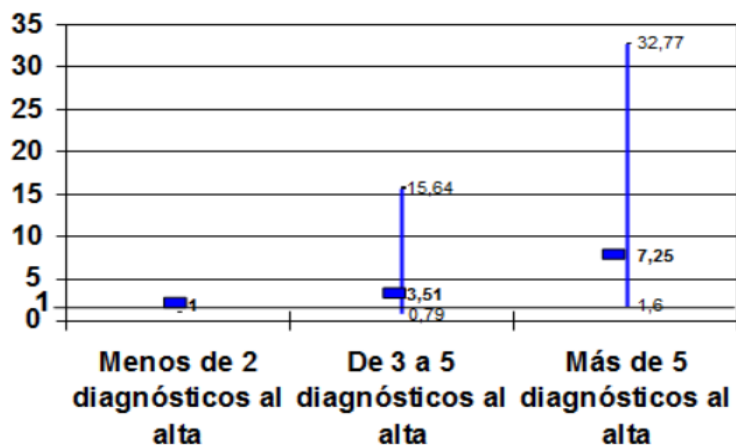


Figura 25: Efecto (Odds Ratio) del número de diagnósticos secundarios presentes en los informes de alta sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Lexi-interact.

Se procedió a valorar la relación entre los diagnósticos que presentaban nuestra población al alta, y se hizo teniendo en cuenta tanto los diagnósticos principales como los secundarios, y la frecuencia de interacciones en el tratamiento.

Cabe destacar que en aquellos que presentaban algún diagnóstico relacionado con el sistema cardiovascular se observó una relación estadísticamente significativa entre este y la presencia de interacciones detectadas por Lexi-interact. En aquellos que tenían patología cardiológica entre alguno de los diagnósticos presentes en su informe de alta se objetivaba un 80,39% de interacciones mientras que aquellos que no tenían presentes ningún diagnóstico cardiológico las interacciones estaban presentes en un 55,45 (p <0,001), los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron un 85,71% de interacciones en LI frente al 69,96% de aquellos que no tenían el diagnóstico de IC (p =0,034), aquellos que tenían patología relacionada con el sistema circulatorio presentaron un 79,53% de interacciones mediante el uso de LI frente al 54,44% de los que no presentaban ese tipo de patología (p <0,001).

En cuanto a la patología respiratoria de forma global no presentaba una mayor tendencia a la presencia de interacciones medicamentosas (p =0,331) aunque destaca que aquellos pacientes con EPOC entre alguno de sus diagnósticos al alta presentaban un 86,84% de

interacciones frente al 70,04% de los pacientes que no lo tenían entre sus diagnósticos (p =0,031)

Aunque no se observó una relación entre la presencia de interacciones y los pacientes con algún tipo de diagnóstico oncológico (p =0,410), se observó que los pacientes que presentaban una neoplasia primaria presentaron un 54,05% de interacciones con LI frente a los que no que tenían un 74,63% de interacciones (p =0,009), destacando una menor tendencia a las interacciones en sus tratamientos.

En el resto de patologías que aparecían con más frecuencia en los informes de alta no presentaron diferencias estadísticamente significativas, tanto de origen digestivo (p =0,687) incluyendo la patología de origen biliar (p =0,258), como la de origen infeccioso (p =0,918) incluyendo a las neumonías (p =0,629) y la genitourinaria (p =0,976).

Como se muestra en la figura 26 la mediana de la duración del ingreso para los pacientes con interacciones detectadas mediante LI fue de 11 días frente a los 8 días de los pacientes en los que no se detectaban interacciones (p =0,005).

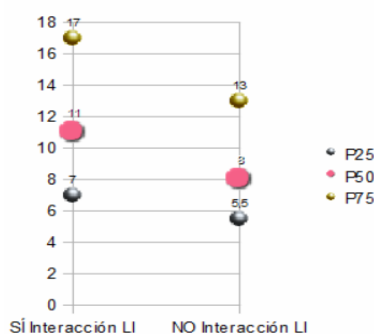


Figura 26: Mediana de la duración del ingreso en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact

Cuando valoramos la presencia de interacciones o no en función de la mediana de la duración del ingreso de nuestra población, 10 días (RIC 6-16), el 77% de los pacientes con una duración del ingreso superior a los 10 días presentan algún tipo de interacción medicamentosa frente al 67% de los pacientes con un ingreso de una duración inferior (p =0,074) lo cual se muestra en la figura 27:

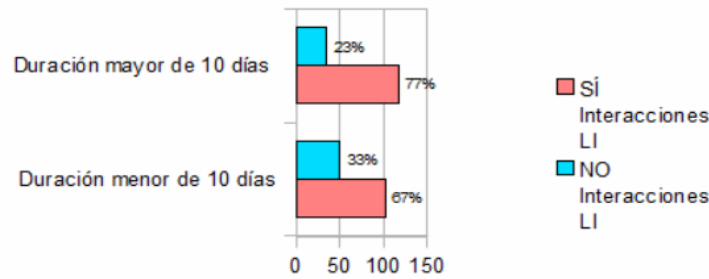


Figura 27: Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Lexi-Interact en función de presentar duración del ingreso mayor o menor a la mediana en nuestra población

### 4.3.2 Medi-Interact

Mediante el programa informático Medi-Interact se detectaron interacciones farmacológicas en 207 de los episodios analizados (67,9%), en la figura 28 se muestran la incidencia de forma global así como en función del sexo:

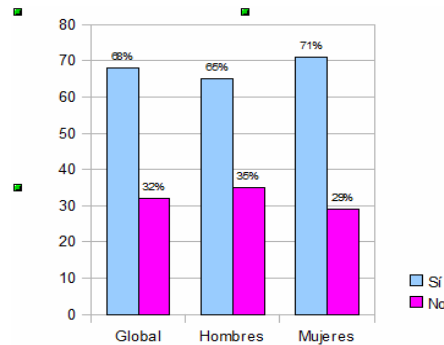


Figura 28: Porcentaje de interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact

El programa informático clasifica las interacciones en leves, moderadas y graves con la siguiente distribución en nuestra muestra en función de la gravedad de las mismas (figura 29 A) y del número de interacciones presentes en un mismo episodio (figura 29B):

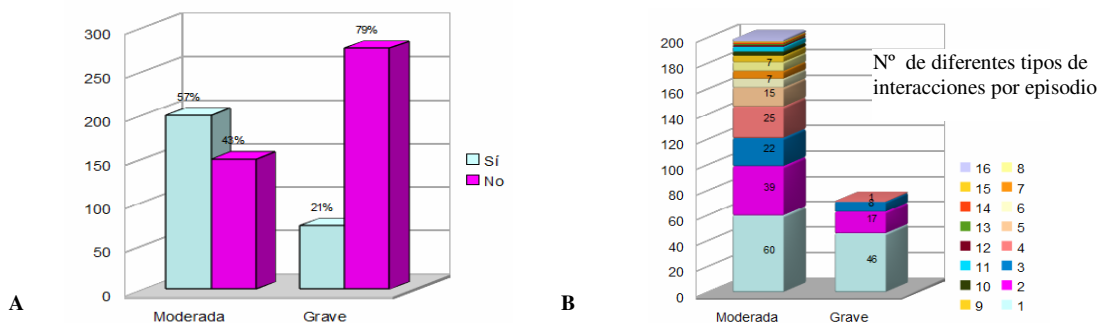


Figura 29: Tipo de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de Medi-Interact  
 A: porcentaje de interacciones detectadas en MI en función de la gravedad de las mismas  
 B: número de interacciones diferentes presentes en un mismo episodio según la gravedad

Debemos destacar que no se detectó ninguna interacción de carácter leve en nuestra muestra.

Al analizar la frecuencia de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de esta base de datos en función del sexo se observó que en el caso de los varones presentaban  $p = 0,02$  mientras que las mujeres presentaban una  $p = 0,828$ . Estos resultados no pudieron ser corroborados mediante el análisis multivariante como demuestra la figura 30.

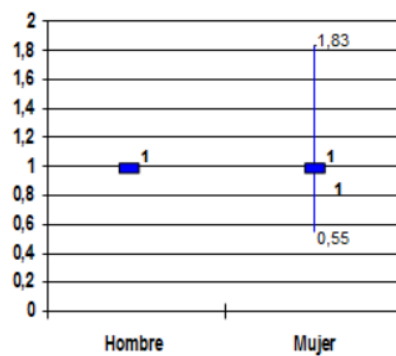


Figura 30: Efecto (Odds Ratio) del sexo sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-interact.

En la figura 31 se muestra la mediana de edad para los pacientes con interacciones detectadas mediante MI que fue de 78 años frente a la de 72 años de los pacientes en los que no se detectaban interacciones ( $p < 0,001$ ).

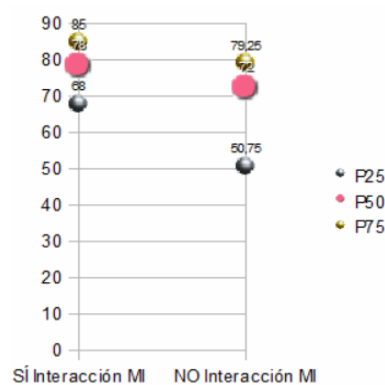


Figura 31: Mediana de edad en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact

Si valoramos la presencia de interacciones o no en función de la mediana de edad de nuestra población, 75 años (RIC 63-84), vemos en la figura 32 que el 77% de los

mayores de 75 años presentan algún tipo de interacción medicamentosa frente al 59% de los menores de 75 años ( $p=0,001$ ).

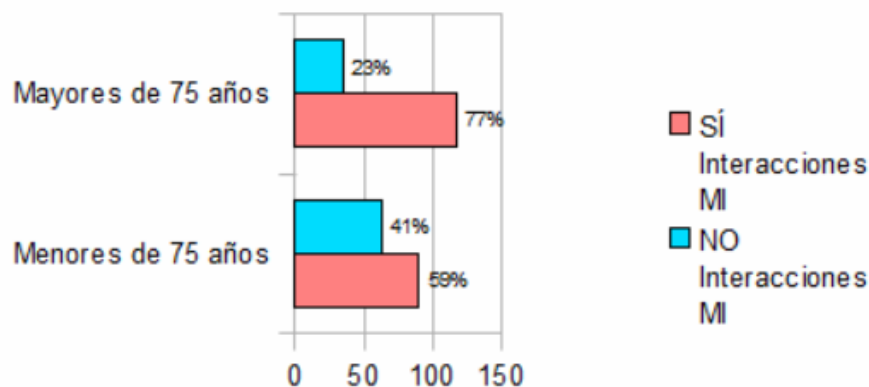


Figura 32: Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact en función de presentar edad mayor o menor a la mediana de nuestra población

Al analizar la relación de la frecuencia de las interacciones en función de los diferentes rangos de edad establecidos en nuestro estudio en aquellos episodios con edades menores de 65 años utilizamos el Test exacto de Fisher: 0,725 ( $p=0,376$ ) en los casos comprendidos entre 66 y 79 años usamos el Ji cuadrado: 3,972 ( $p=0,05$ ) y en aquellos casos mayores de 80 años se volvió a usar el Test exacto de Fisher: 1 ( $p=0,561$ ). En la figura 33 muestra el resultado del análisis multivariante en el que tampoco se observa un mayor riesgo de interacciones farmacológicas en función de los diferentes rangos de edad.

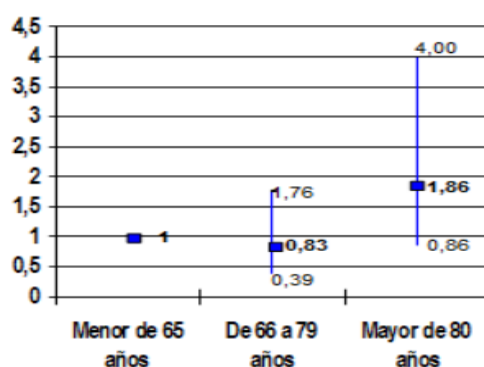


Figura 33: Efecto (Odds Ratio) de la edad sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-Interact.

Como se ve en la figura 34 la mediana de fármacos prescritos al alta en aquellos pacientes que presentan algún tipo de interacción al alta detectada mediante el uso de Medi-Interact fue de 8 (RIC 6-11) frente a 4 (RIC 3-7) medicamentos en aquellos que no presentaban ningún tipo de interacción. Mediante el test de la mediana se establece

una relación estadísticamente significativa entre número de fármacos al alta y mayor riesgo de interacción medicamentosas detecta mediante Medi-interact ( $p < 0,001$ ).

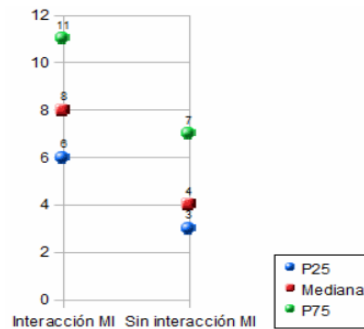


Figura 34: Número de fármacos prescritos al alta en función de la presencia o no de interacción detectada mediante MI

Al igual que con Lexi-Interact se procedió a valorar la relación entre los diagnósticos que presentaban nuestra población al alta de forma agrupada y la frecuencia de interacciones en el tratamiento.

En la figura 35 se muestra la mediana de diagnósticos secundarios al alta de los pacientes con algún tipo de interacción detectada mediante MI que fue de 8 (RIC 6-11) frente a los 4 diagnósticos secundarios que presentaban los pacientes sin interacciones farmacológicas. Siendo esta diferencia significativa ( $p < 0,001$ )

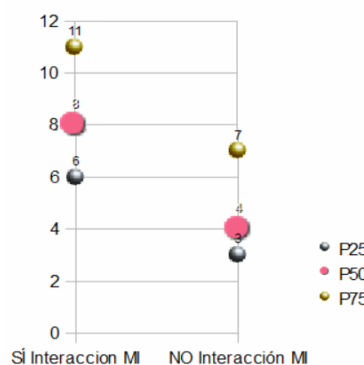


Figura 35: Mediana de diagnósticos secundarios al alta en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact

Al igual que ocurre mediante el uso de Lexi-Interact para la detección de interacciones farmacológicas, se observa un mayor riesgo para las mismas en aquellos pacientes que presentan más de 5 diagnósticos secundarios asociados como de puede observar en la figura 36.

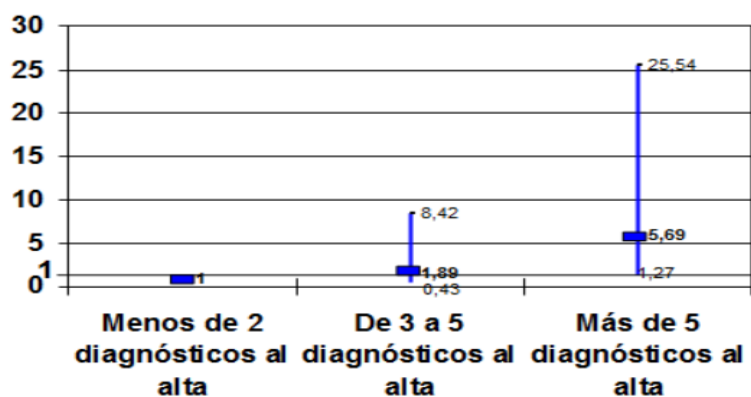


Figura 36: Efecto (Odds Ratio) del número de diagnósticos secundarios presentes en los informes de alta sobre la presencia de interacciones detectadas mediante Medi-interact.

La presencia de algún diagnóstico relacionado con el sistema cardiovascular se relacionó con una mayor presencia de interacciones detectadas por Medi-interact con respecto a aquellos en los que no estaba presente. En la patología cardiológica entre alguno de los diagnósticos presentes en su informe de alta se objetivaba un 75 % de interacciones frente al 53,47% de aquellos que no tenían presentes ningún diagnóstico cardiológico ( $p < 0,001$ ), los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron un 83,33% de interacciones en MI frente al 65,40% de aquellos que no tenían el diagnóstico de IC ( $p = 0,021$ ), aquellos que tenían patología relacionada con el sistema circulatorio presentaron un 77,88% de interacciones mediante el uso de MI frente al 51,11% de los que no presentaban ese tipo de patología ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la patología respiratoria de forma global no presentaba una mayor tendencia a la presencia de interacciones medicamentosas ( $p = 0,962$ ), en aquellos pacientes con EPOC entre alguno de sus diagnósticos al alta se observó una mayor frecuencia de interacciones con un 81,58% frente al 65,92% de los pacientes que no lo tenían entre sus diagnósticos aunque no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,053$ ).

Aunque no se observó una relación entre la presencia de interacciones y los pacientes con algún tipo de diagnóstico oncológico ( $p = 0,233$ ), se observó que los pacientes que presentaban una neoplasia primaria presentaron un 48,65% de interacciones con MI frente a los que no que tenían un 70,52% de interacciones ( $p = 0,008$ ), destacando una menor tendencia a las interacciones en sus tratamientos.

En el caso de la patología relacionada con el aparato genitourinario si que se observó una mayor tendencia a la presencia de interacciones cuando se usó el programa MI, un 75,42% frente al 63,10% de los que no tenían patología urológica ( $p = 0,025$ ).

En el resto de patologías que aparecían con más frecuencia en los informes de alta no presentaron diferencias estadísticamente significativas, tanto de origen digestivo ( $p = 0,736$ ) incluyendo la patología de origen biliar ( $p = 0,073$ ) y la infecciosa ( $p = 0,688$ ) incluyendo a las neumonías ( $p = 0,595$ ).

La duración del ingreso para los pacientes con interacciones detectadas mediante MI fue de 11 días frente a los 8,5 días de los pacientes en los que no se detectaban interacciones ( $p = 0,018$ ), como se muestra en la figura 37.

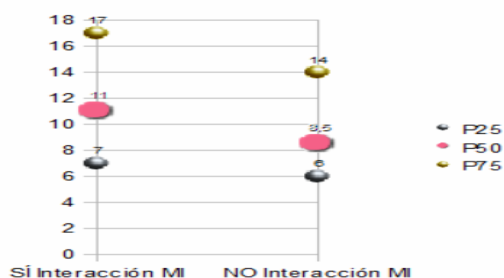


Figura 37: Mediana de la duración del ingreso en función de la presencia o no de Interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact

Al valorar la presencia de interacciones o no en función de la mediana de la duración del ingreso de nuestra población, 10 días (RIC 6-16) podemos ver, como muestra la figura 38, que el 72% de los pacientes con una duración del ingreso superior a los 10 días presentan algún tipo de interacción medicamentosa frente al 63% de los pacientes con un ingreso de una duración inferior ( $p = 0,111$ )

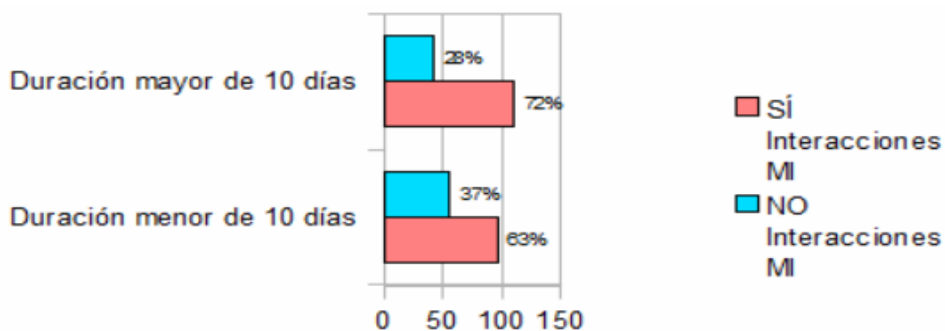


Figura 38: Porcentaje de pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact en función de presentar duración del ingreso mayor o menor a la mediana de nuestra población

#### **4.4 CONCORDANCIA ENTRE LEXI-INTERACT Y MEDI-INTERACT.**

Al realizar la comparación de las dos bases de datos utilizadas en nuestro estudio observamos que en el 62% de los episodios presenta interacciones medicamentosas que son detectadas por ambas (Lexi-Interact y Medi-Interact) mientras que sólo en el 22% de los casos no se detecta ningún tipo de interacción con un índice Kappa de correlación estadística de 0,618 ( $p = 0,049$ ).

Mientras que si la comparación la realizamos en función del sexo de nuestros pacientes el 58,9% de los varones presentan algún tipo de interacción farmacológica detectada por ambas bases de datos y sólo el 22,6% no se encuentra ninguna interacción común Kappa 0,576 ( $p = 0,067$ ). En el caso de las mujeres se detectan interacciones tanto con Lexi-Interact como con Medi-Interact en un 65,7% y no se hayan en un 21,2% con un índice Kappa 0,673 ( $p = 0,071$ ).

En cuanto a los diferentes grupos de edad en los menores de 65 años se vio que el 53,5% presentaba interacción en las dos bases de dato utilizadas mientras que el 32,6% no presentaba ningún tipo de interacción con un índice Kappa para dicho grupo de edad de 0,71 ( $p = 0,077$ ), en el grupo que se encontraba en el intervalo de 65 a 80 años se vieron interacciones en el 59,8% de los episodios mientras que el 21,6% no presentaba ningún tipo de interacción con un índice Kappa de 0,57 ( $p = 0,085$ ). Finalmente, en los mayores 80 años se detectaron interacciones en un 70,1% mientras que sólo el 14,5% no presentaba ningún tipo de interacción: índice Kappa 0,556 ( $p = 0,093$ ).

#### **4.5 REINGRESO A LOS TRES MESES DEL ALTA HOSPITALARIA.**

Dado que de los 346 casos analizados en nuestro estudio se produjo el fallecimiento en 41 de los episodios (11,85%) se disponía de 305 casos para la valoración del reingreso hospitalario, ya que en dos de los mismos no se disponían de datos suficientes sólo se procedió al análisis de 303 de los episodios.

De forma global el reingreso no pareció verse influenciado por la edad de los pacientes, en la figura 39 se ve una mediana de edad de 75 años en aquellos pacientes que

reingresaban frente a los 76 años de los pacientes en los que no tenía lugar el reingreso (p =0,557)

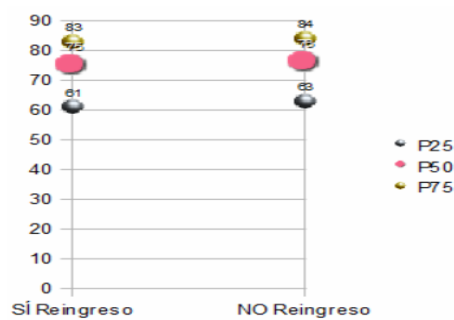


Figura 39: Mediana de edad de los pacientes que reingresaban y de aquellos que no reingresaban

No se observa una mayor tendencia al reingreso en aquellos pacientes en los que su edad esta por encima de la mediana de la muestra (p =0,535), en la figura 40 se muestra que la incidencia del reingreso es similar tanto en los menores de 75 años como en aquellos que tiene más de esa edad.

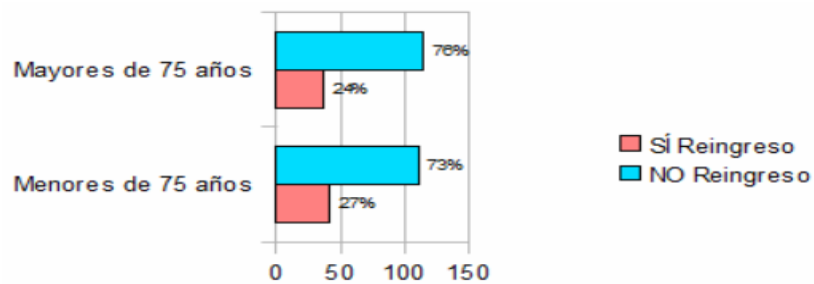


Figura 40: Porcentaje de reingresos en función de la edad

En cuanto a la duración del los ingresos hospitalarios, los pacientes que reingresan tienen duración de 9 días de ingreso hospitalario frente los 11 días de duración del ingreso de aquellos pacientes que no tienen un episodio posterior (p =0,694). En la figura 41 se representan las medianas de la duración de los ingresos en función de la presencia o no de interacciones:

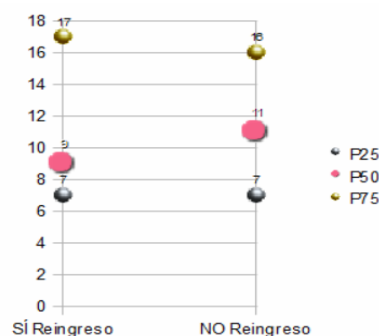


Figura 41: Duración del ingreso hospitalario en aquellos pacientes que reingresan comparada con la duración del ingreso de aquellos que no reingresan

Del mismo modo, aquellos pacientes que tienen una duración del ingreso superior a los 10 días que se observa en la población de forma global sólo reingresan el 22% frente al 30% de reingresos que tienen lugar en ingresos de más corta duración ( $p = 0,15$ ) como muestra la figura 42:

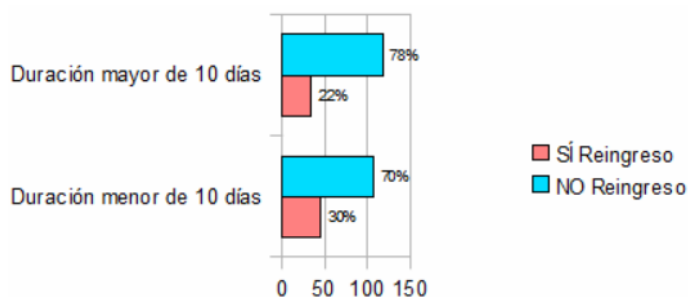


Figura 42: Porcentaje de reingresos en función de la duración del ingreso hospitalario

El reingreso durante el período analizado se observó en 79 episodios (25,9%) habiéndose producido este en los tres meses posteriores al alta en 52 (17,2%) de ellos. Las figuras 43 y 44 muestran la incidencia de los reingresos globales durante el año 2009 así como a los 3 meses tras el alta y su distribución en función del sexo:

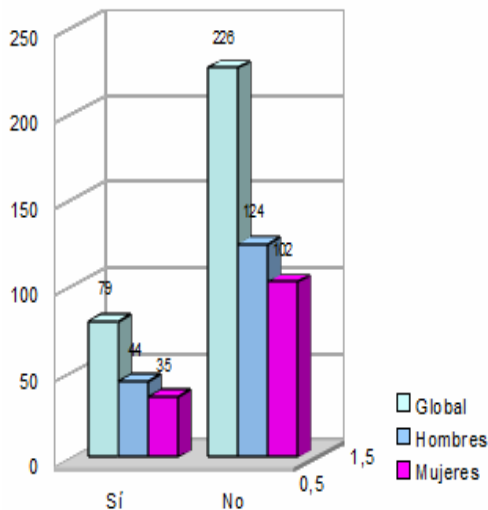


Figura 43: Reingreso durante el año 2009

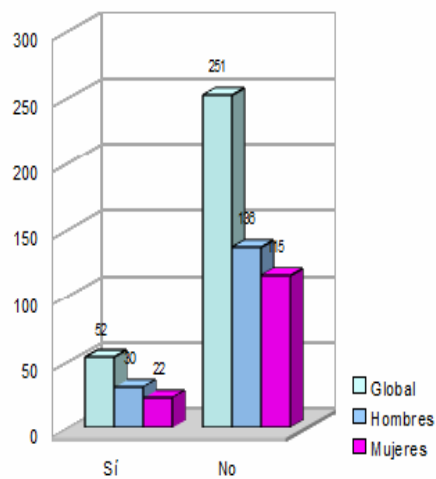


Figura 44: Reingreso a los 3 meses tras el alta

El período de tiempo transcurrido entre los ingresos hospitalarios fue una mediana de 38 días (RIC 16,0-115,5), en las figuras 45 y 46 se muestran las medianas del tiempo transcurrido entre los ingresos en función de los rangos de edad establecidos en nuestro estudio y del sexo:

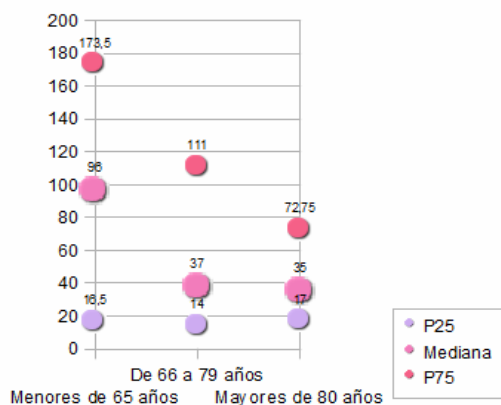


Figura 45: Tiempo entre reingresos según rangos de edad

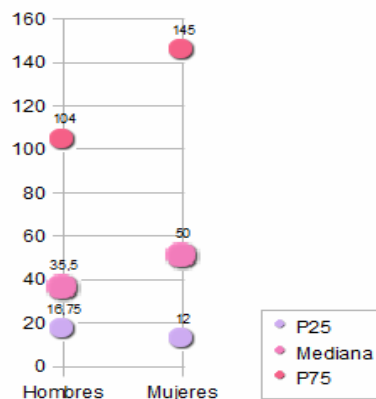


Figura 46: Tiempo entre reingresos según sexo

Los reingresos hospitalarios en función de los diagnósticos principales alta durante todo el período de estudio presentan una mayor frecuencia en el caso de la insuficiencia cardíaca así como en la patología oncológica aunque no se estableció una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico y su frecuencia en ninguno de los casos, esta relación sólo se observó en los reingresos a los tres de meses del alta de pacientes con patología oncológica ( $p=0,037$ ). La figura 47 muestra la incidencia de los reingresos que tuvieron lugar durante el período de estudio así como a los tres meses del alta hospitalaria en función de los diagnósticos principales que presentaban nuestros pacientes:

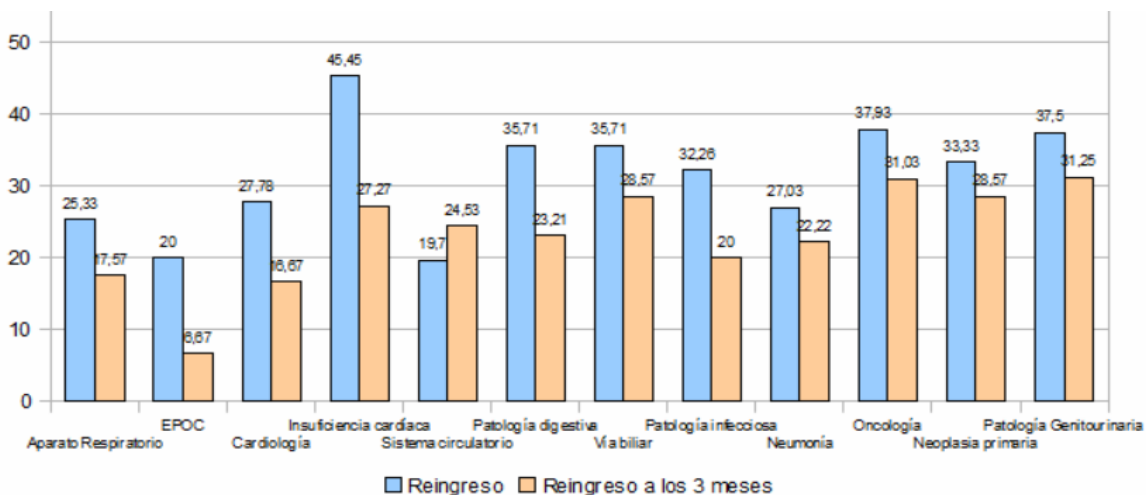


Figura 47: Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos PRINCIPALES al alta

En cuanto a los diagnósticos secundarios que presentan nuestros pacientes los reingresos fueron más frecuentes en aquellos pacientes que presentaban VIH ( $p=0,009$ ), seguido de aquellos con consumo de drogas ( $p=0,039$ ), la fiebre reumática ( $p=0,027$ ) y

la dorsopatía ( $p = 0,019$ ). Aunque con una frecuencia menor de reingreso tras el alta también se vio una relación a una mayor tendencia al mismo con respecto a pacientes sin dichos diagnósticos en el caso de los pacientes con algún tipo de dependencia ( $p = 0,046$ ), o consumo excesivo de tabaco ( $p = 0,039$ ) o alcohol ( $p = 0,064$ ), y en el caso de las enfermedades hepáticas ( $p = 0,041$ ) y las neurológicas ( $p = 0,049$ ). Por el contrario no se estableció ninguna relación de las patologías secundarias con una mayor tendencia al reingreso en los tres meses posteriores del alta. En la figura 48 se representa la incidencia del reingreso durante el año 2009 así como a los tres meses del alta en función de los diagnósticos secundarios:

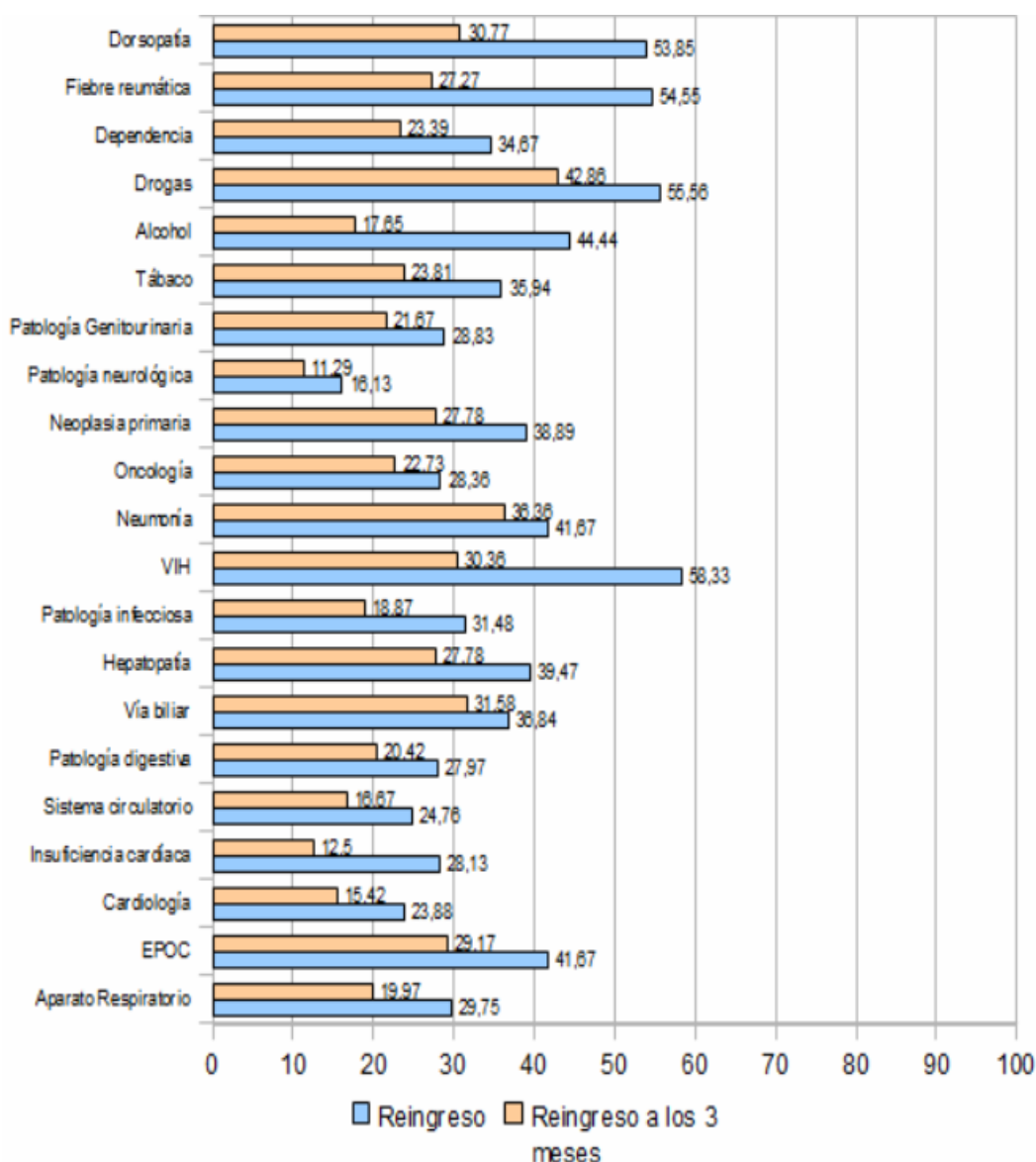


Figura 48: Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos SECUNDARIOS al alta

En la figura 49 se muestra la incidencia del reingreso durante el año 2009 y a los tres meses tras el alta al agrupar los diagnósticos, principal y secundario. La patología más frecuentemente relacionada con el reingreso fue las neoplasias primaria (p =0,077), seguida de la biliar, la oncológica considerada de forma global (p =0,056) y la insuficiencia cardíaca. Al valorar los reingresos a los tres meses del alta si se estableció que tanto la patología de la vía biliar (p =0,049), la oncológica (p =0,007) y las neoplasias primarias (p =0,03) si que se establece una relación entre ellas y una mayor tendencia al reingreso, de igual manera llama la atención que la patología genitourinaria también presenta una relación estadísticamente significativa (p =0,035).

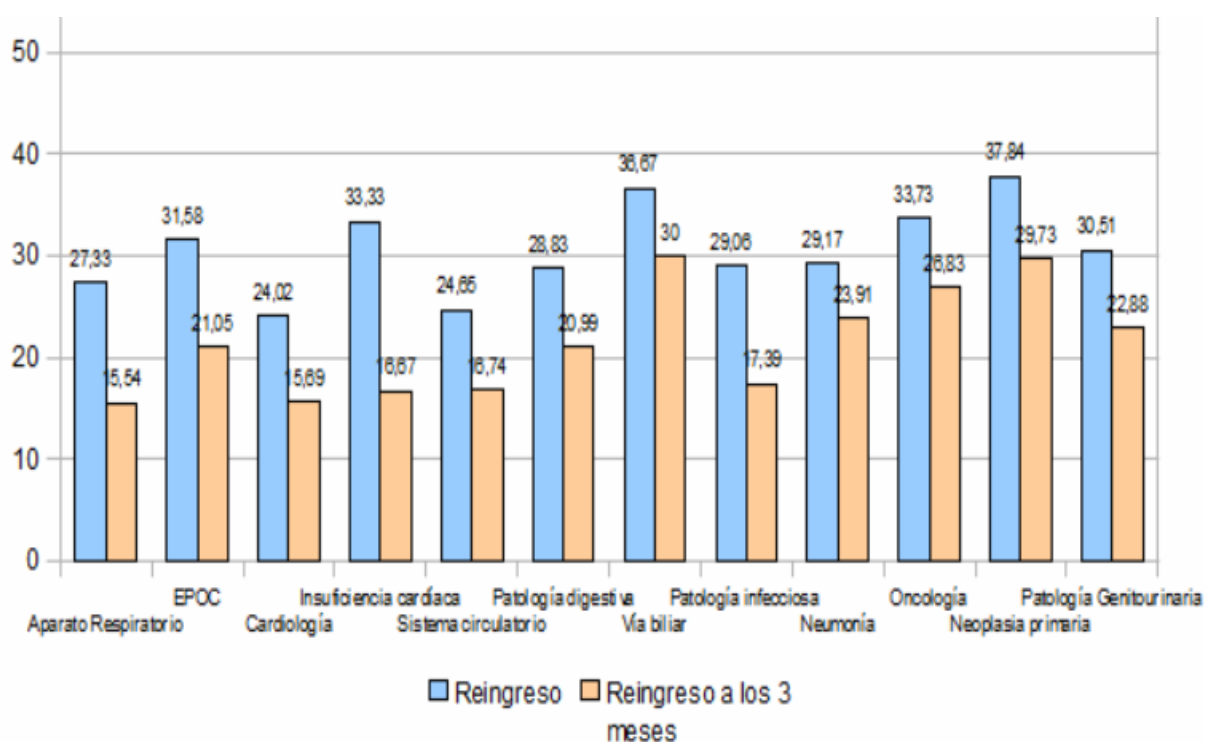


Figura 49: Incidencia de reingresos hospitalarios durante el período de estudio y a los 3 meses según diagnósticos AGRUPADOS al alta

La probabilidad de reingreso a los tres meses en aquellos pacientes en los que se detectaron interacciones mediante el uso de Lexi-Interact no se vio influenciada tanto de forma global como en función del sexo. En la figura 50 y 51 no se observa ningún efecto de las interacciones sobre la probabilidad de reingreso durante el período de realización del estudio así como en los tres meses siguientes al alta hospitalaria tanto de forma global como en función del sexo:

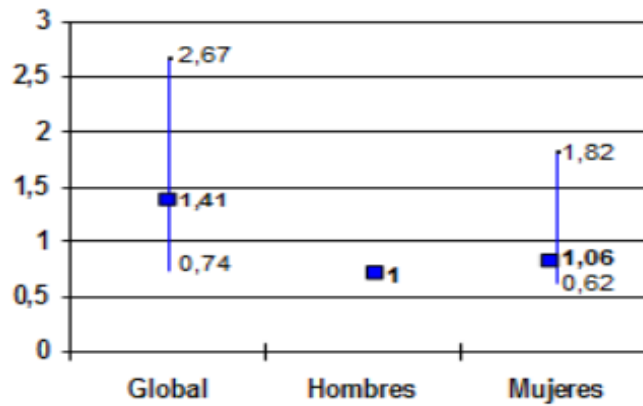


Figura 50: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi.Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del sexo.

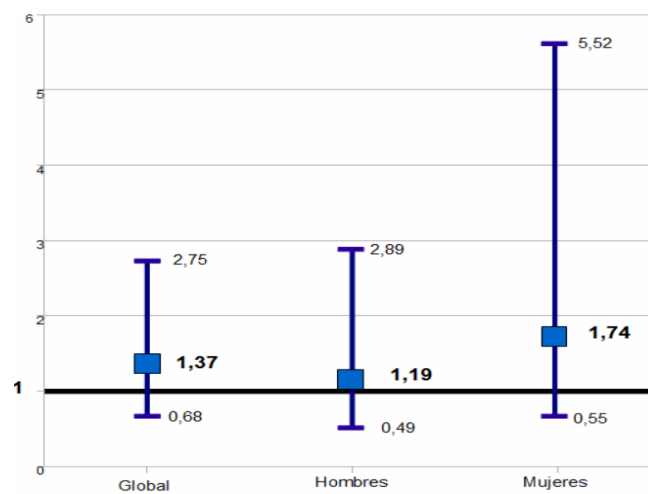


Figura 51: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi.Interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función del sexo.

Tampoco se observó una mayor probabilidad de reingreso en el período analizado en nuestro estudio así como en los tres meses posteriores al alta en aquellos pacientes con interacciones medicamentosas detectadas mediante LI en función de la edad como se muestra en las figuras 52 y 53:

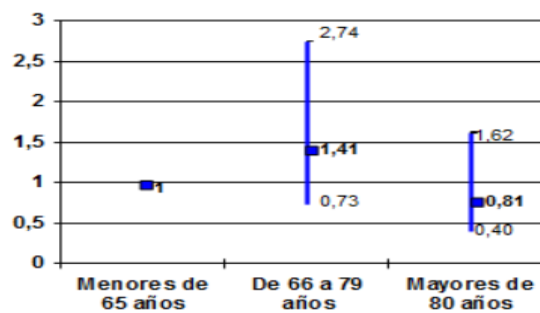


Figura 52: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función de la edad.

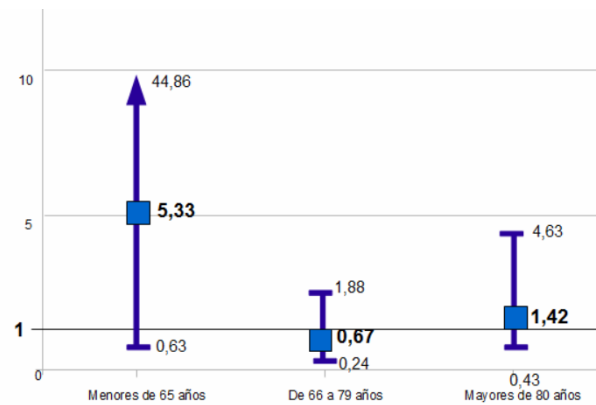


Figura 53: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función de la edad.

Por tanto, no se observa una mayor tendencia al reingreso en los tres meses posteriores al alta hospitalaria ( $p=0,38$ ) mediante la utilización de Lexi-Interact como base de datos para la detección de interacciones medicamentosas.

En la figura 54 muestra que el número de diagnósticos secundarios asociados al proceso actual no parece influenciar a la hora de producirse el reingreso en los pacientes que presentan algún tipo de interacción farmacológica mediante el uso de Lexi-Interact en su tratamiento al alta.

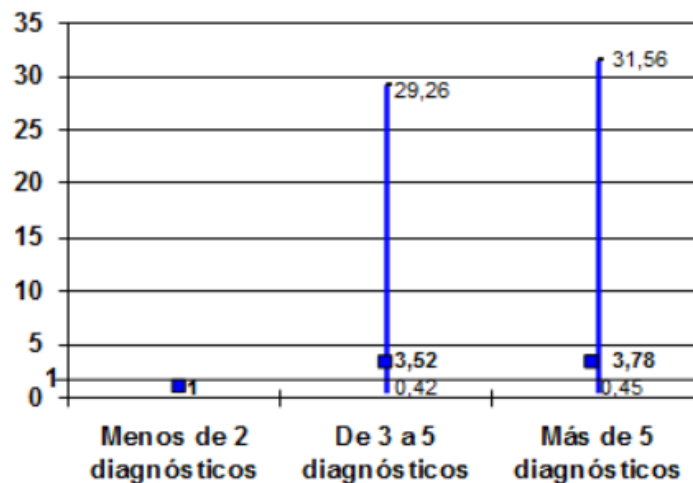


Figura 54: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Lexi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del número de diagnósticos secundarios presentes en el informe de alta.

Cuando se procede a la valoración del reingreso en aquellos pacientes que presentaban alguna interacción detectada mediante Medi-Interact se observa una mayor probabilidad

de reingreso en aquellos pacientes que presentaban algún tipo de interacción farmacológica en los tres meses posteriores al alta hospitalaria ( $p = 0,058$ ) aunque estadísticamente no resulta significativo.

La figura 55 muestra que existe una mayor tendencia al reingreso de forma global durante el período de duración del estudio, mientras que en la figura 56 se ve una mayor probabilidad de reingreso tanto de forma global como en el caso de los varones en los tres meses posteriores del alta hospitalaria:

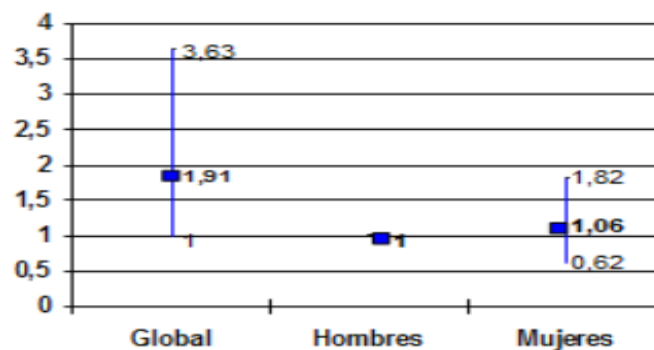


Figura 55: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del sexo.

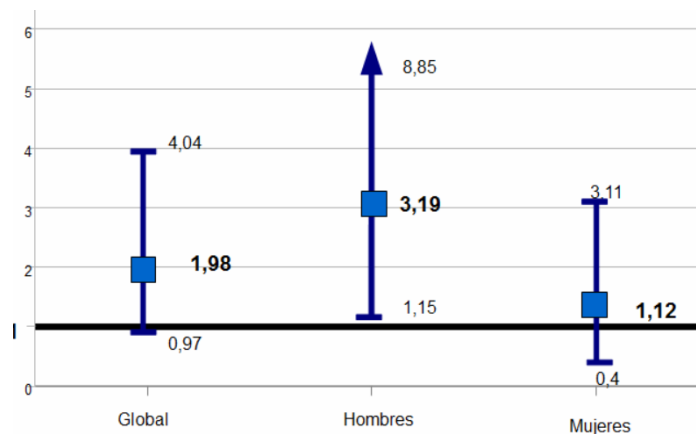


Figura 56: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función del sexo.

En aquellos pacientes en los que se detectó algún tipo de interacción mediante MI no se objetó una mayor probabilidad de reingreso durante el período de tiempo de nuestro estudio en función de los diferentes rangos de edad, figura 57. Mientras que en la figura 58 impresiona que los pacientes con edades comprendidas entre los 66 y los 79 años con algún tipo de interacción farmacológica detectada mediante el uso de MI tienen una

mayor probabilidad de reingreso en los tres meses siguientes al alta no observado en el resto de rangos de edad establecidos en nuestro estudio:

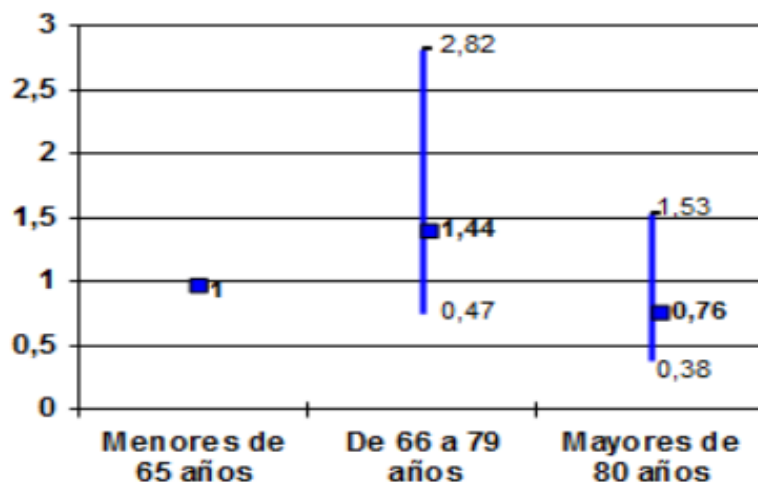


Figura 57: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función de la edad.

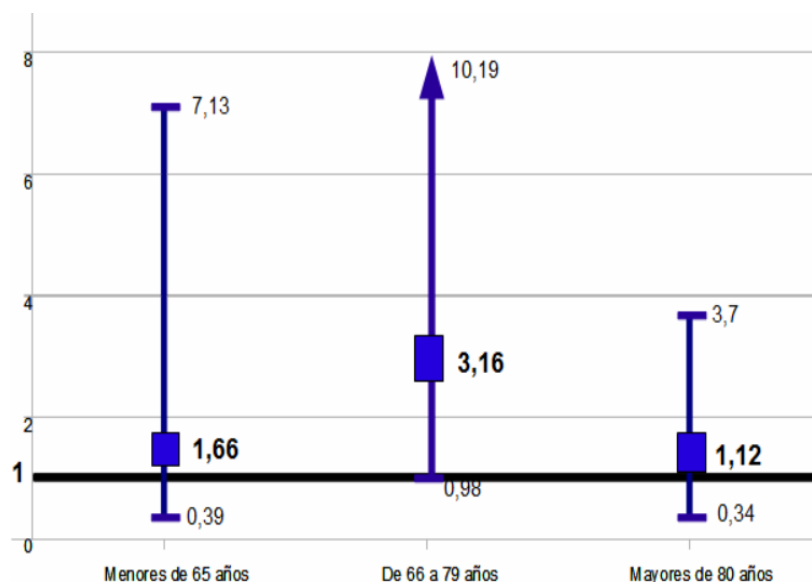


Figura 58: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-interact y la probabilidad de reingreso a los tres meses del alta en función de la edad.

Al igual que los pacientes que presentan algún tipo de interacción mediante en uso de LI, los pacientes con interacciones descritas en MI no muestran un mayor riesgo de reingreso durante el período de estudio en función del número de diagnósticos secundarios asociados a su proceso principal, figura 59.

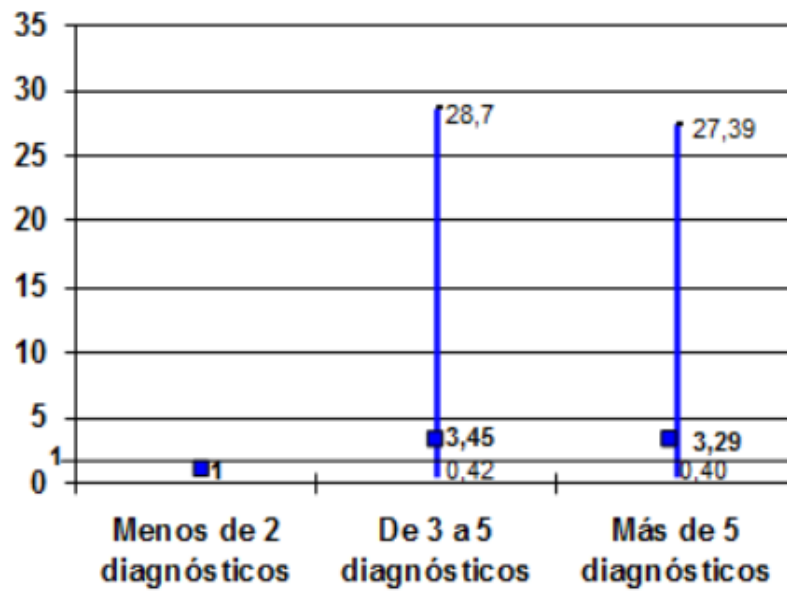


Figura 59: Efecto (Odds Ratio) de las interacciones detectadas mediante Medi-Interact y la probabilidad de reingreso durante el período de duración del estudio en función del número de diagnósticos secundarios presentes en el informe de alta.

## **5. DISCUSIÓN**

## **5.1. HALLAZGOS MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO Y LIMITACIONES DEL MISMO.**

Los resultados más relevantes de este estudio fueron encontrar en nuestra población una edad media de 72,42 años con un predominio de los varones siendo la patología más frecuentemente implicada en el diagnóstico la de carácter respiratorio mientras que en el caso de los diagnósticos secundarios fue la patología cardiológica. El número de diagnósticos medios al alta fue de 7 con una mediana de 6 fármacos prescritos en los informes de alta y una duración media del ingreso de 10 días. La mortalidad de nuestra población fue de 11,85% siendo la insuficiencia cardíaca el principal motivo de defunción y de forma global el 37,84% de los pacientes tenían algún tipo de neoplasia primaria asociada.

Mediante el uso de bases de datos (LI y MI) detectamos interacciones farmacológicas en un importante porcentaje de nuestra población. (72,1% con LI, 67,9% con MI y 62% de forma global). De los 305 episodios analizados para la valoración de interacciones farmacológicas mediante Lexi-Interact 220 episodios presentaron al menos una en el caso de Medi-Interact fueron detectadas al menos una interacción en 207 episodios. El grupo químico más frecuentemente implicado los inhibidores de la bomba de protones (177/305 episodios). En función de la gravedad las interacciones más frecuentes en LI fueron las de tipo C y en MI las moderadas. En cuanto el sexo no se observa una relación entre este y el número de interacciones detectadas mediante LI, en el caso de MI se observa una relación significativa con los varones. Se observa un mayor número de interacciones a mayor edad de los pacientes, también a mayor edad de los pacientes y mayor número de fármacos prescritos al alta tanto en el caso de haber utilizado LI como en el caso de utilización de MI para la valoración de las interacciones. La concordancia entre ambas bases de datos es moderada tanto de forma global como al valorarlas en función del sexo o de la edad.

El reingreso hospitalario a los tres meses tras el alta se observa en 52 de los episodios analizados con una mediana del período transcurrido entre los reingresos de 38 días. Este no estaba relacionado con la duración del ingreso previo ni con la edad. No se observó una mayor probabilidad de reingreso a los 3 meses cuando se detectaron interacciones mediante LI. En el caso de MI si que se observó una mayor tendencia de

reingreso de forma global como en el caso de los varones así como en aquellos pacientes cuya edad se encontraba comprendida entre los 66 y los 79 años.

Las principales limitaciones encontradas a la hora de la realización del estudio estuvieron relacionadas con la selección de la muestra analizada, en uno de los informes de alta no se hacía referencia al tratamiento prescrito al alta, y en otro de los informes que fue seleccionado de forma aleatoria era de un traslado a otro centro hospitalario por lo que tampoco tenía tratamiento prescrito por lo que ambos estudios fueron excluidos del análisis. Además debemos tener en cuenta que los informes en los que tenía lugar la defunción del paciente durante el ingreso no pudieron ser utilizados a la hora de realizar el análisis estadístico de las interacciones ya que, como es lógico, carecían de tratamiento al alta.

Debemos tener en cuenta que la comparación de nuestros resultados con respecto a los obtenidos en otros estudios va a estar limitada por las variables analizadas. En el caso de Otero et al valoraban también la evolución clínica del paciente durante el ingreso revisando las hojas de enfermería, las hojas de tratamiento durante el ingreso así como los resultados de laboratorio (6). La mayoría de los estudios va a analizar las características sociodemográficas de la población objeto del mismo así como las clínicas, como en el caso de Juurlink et al, aunque en nuestra población no tuvimos en cuenta las variables sociales (15). Galindo et al a la hora de seleccionar a su población estos debían presentar más de 5 fármacos en su tratamiento y más de dos diagnósticos asociados (16). Al contrario que Ibáñez et al, nosotros no tuvimos en cuenta las dosis prescritas ni la vía de administración de los tratamientos asumiendo que en la mayoría de los casos fue la vía oral la usada para tal hecho (17). A la hora de la valoración de la pluripatología se usaron todos los diagnósticos presentes en el informe de alta mientras que López Vázquez sólo tuvo en cuenta los 6 primeros (18).

## **5.2. PERFIL DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS EN EL AÑO 2009.**

La población analizada en nuestro estudio presentó homogeneidad con respecto a la población general en cuanto a su edad media. La edad media objetivada en nuestra

muestra fue de 72,42 años, menor a la de la población estudiada por Casademont durante los años 2005 y 2009 en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona que fue de 79,9 años (5) y aproximándose más a la obtenida en el análisis realizado por el Servicio Nacional de Salud durante los años 2005 y 2006 donde la edad media de los pacientes ingresados en los diferentes Servicios de Medicina Interna que fue de 70,6 años (3) o a la edad media de los pacientes incluidos en el estudio de R. Bertoli fue de 69 años, similar a la observada por Barba Martín (19).

En los Servicio de Medicina Interna se ha experimentado un aumento progresivo de la edad media de los pacientes ingresados en los últimos 20 años (5) como pudieron objetivar Casademont et al. Aunque en nuestro estudio no se ha procedido a dicho análisis, al valorar a nuestros pacientes en función de los rangos de edad podemos observar esa tendencia al verse un mayor porcentaje de mayores de 80 años representando estos el 41,3% del total, discretamente mayor a la objetivada por Lázaro et al. en el estudio realizado en diferentes Servicio de Medicina Interna durante los años 2005 a 2008 (datos obtenidos mediante el CMBD) en el que se observa que la población mayor de 80 años supone un 35,3% del total de los ingresos en Medicina Interna, siendo un 6,2% de los mismos mayores de 90 años (20). Este aumento de la edad media actualmente supone un problema de salud pública implicando la necesidad de adopción de diferentes medidas tanto sanitarias como sociales.

En cuanto a la distribución por sexos se observó que un 55,8 % de los pacientes ingresados en nuestro servicio eran varones siendo una cifra similar a la objetivada durante los años 2005 y 2006 (53,6%) por Barba Martín et al (3) al igual que en el estudio de Lázaro et al. que objetiva un predominio de los varones de forma global con sólo un 46,3% de mujeres aunque este porcentaje tiende a invertirse conforme aumenta la edad siendo de 67,3% en los ingresados mayores de 90 años (20), de igual manera que sucede en nuestra población que experimenta un aumento de la población femenina representando esta al 57% de los mayores de 80 años . Esta tendencia se refleja también en que la edad media de las mujeres de nuestra población es mayor a la de los varones (74,78 años vs. 70,54 años). Aunque de forma global la población masculina es más frecuente en los Servicios de Medicina Interna creemos que, debido a la mayor expectativa de vida de las mujeres, esa tendencia se modifica a medida que aumenta la edad de los pacientes, como se puede observar tanto en nuestro estudio como en los

diferentes análisis de la población encontrados en la literatura. Quizá debido al aumento de la población anciana en nuestro país en futuros estudios se objetive un mayor porcentaje de mujeres.

La patología más frecuentemente encontrada en nuestra muestra fue la de origen respiratorio, esto podría ser explicado por la desventajosa desproporción de camas del servicio de Neumología con respecto al servicio de Medicina Interna, siendo este tipo de patología más frecuente en los hombres sin verse influenciada por la edad de los pacientes, destacando dentro de esta las neumonías y las reagudizaciones de EPOC. A pesar de que lo esperado fuera encontrar una relación entre el sexo y la frecuencia de EPOC esta no se presentó en nuestra población encontrándose sin embargo en el caso de los ingresos por neumonía, este hecho pudiera estar explicado por el uso de la escala de FINE a la hora de valorar la necesidad de manejo de esta patología en el ámbito hospitalario en la que el sexo masculino tiene más peso a la hora de decidir el ingreso. En un estudio realizado por Zambrana et al. en el que se analizó 24 servicios de Medicina Interna andaluces en el año 1998 el motivo más frecuente de ingreso al igual que en nuestro estudio fue la patología de origen respiratoria siendo al primera causa la EPOC con un 11% seguido de la neumonía (9,5%) (21). Del mismo modo, la población estudiada por Delgado Morales et al. durante el año 1999 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Valladolid presentó como diagnóstico más frecuente de alta la patología de origen respiratorio, la reagudización de EPOC seguida de la neumonía (18). La mayor tendencia a ingresar de la población masculina hace que el principal motivo de ingreso de nuestra población fuera similar al observado en otros estudios predominando la patología de origen respiratoria. Tanto la EPOC como la neumonía fueron más frecuentes en los hombres siendo estos dos diagnósticos los principales responsables de los ingresos de causa respiratoria.

La patología de origen circulatorio fue el siguiente motivo de ingreso más frecuente en nuestra población siendo más frecuente en el sexo femenino y aumentando su frecuencia a medida que aumentaba la edad de nuestros pacientes, sin embargo la patología de origen cardíaco no presentó diferencias en su distribución en relación al sexo pero sí que se observó un aumento de la frecuencia en relación con la edad. Si tenemos en cuenta la insuficiencia cardíaca como motivo de ingreso hospitalario no existían diferencia a la hora de ingresar en nuestro centro en función de la edad de

nuestros pacientes ni del sexo. En el estudio realizado por Zambrana et al. destacan las patologías del sistema cardiovascular como segunda causa más frecuente de ingreso al igual que en nuestra población (21). En nuestro estudio, al igual que en otros estudios revisados, la segunda causa más frecuente de ingreso fue la patología cardiovascular y, como cabría esperar, la patología circulatoria fue más frecuente en varones y en edad avanzada mientras que la patología cardíaca no pareció verse influenciada por el sexo.

Si valoramos los ingresos por patología de origen digestivo no se observan diferencias en cuanto el sexo o la edad pero si que se observa mayor frecuencia de ingreso de la patología de origen biliar en edades medias de la vida sin existir una relación significativa con el sexo del paciente.

La patología de carácter oncológico también fue un motivo relativamente frecuente de ingreso en los diferentes servicios de Medicina Interna de nuestro hospital sin verse influenciada esta por el sexo o la edad, en cuanto aquellos ingresos que derivaron en un diagnóstico de novo de patología de origen oncológico si que se observó mayor frecuencia en edades medias de la vida sin existir diferencias en cuanto al sexo del paciente.

La presencia de patología de origen urológico como motivo de ingreso no pareció verse influenciada ni por el sexo de nuestros pacientes ni por su edad.

Por último, en cuanto a los motivos de ingreso en nuestra población, debemos destacar aquella de origen infeccioso que fue más frecuente en los pacientes jóvenes sin existir una mayor tendencia en un sexo u otro.

Nuestra población presento una mediana de 7 diagnósticos secundarios al alta, mayor que en la población estudiada por Zambrana que fue de 3,6 diagnósticos secundarios al alta. Al analizar de forma global la comorbilidad de nuestra población, esta no parece verse influenciada por el sexo de los pacientes siendo similar tanto en hombres como mujeres sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sí que se establece una relación estadísticamente significativa entre la edad y la comorbilidad presentando un mayor número de diagnósticos secundarios a mayor edad de los pacientes, el 53,85% de nuestros pacientes mayores de 80 años tienen un número de diagnósticos asociados al

principal superior a la mediana. En los diferentes estudios revisados en la literatura el índice de pluripatología se encuentra en torno al 40% entendida esta como la presencia de 2 o más diagnósticos al alta (38,9%, 42% y 40,6% en los artículos revisados) (4, 21, 23), en nuestro trabajo no procedimos a la valoración de dicho índice por lo que no se pueden establecer comparativas al respecto.

Aunque el número de diagnósticos secundarios al alta fue mayor en nuestra población que en la población estudiada por Zambrana (21) este hecho no pareció influir en la duración de los ingresos dada que esta fue similar en ambos casos. El hecho de que nuestra población presentase una mayor comorbilidad que en otros estudios realizados podría estar influenciado por la edad de la muestra (dado que nuestros pacientes presentaron una tendencia de mayor número de diagnósticos secundarios al alta a mayor edad de los pacientes) pero el que su distribución etaria se realizara estableciendo rangos de edad diferentes hace que no podamos llegar a dicha conclusión precisando para ello la realización de nuevos estudios.

Cuando se procede a la valoración en función de las diferentes patologías que pueden estar presentes de forma secundaria en nuestra población destaca una mayor frecuencia de patología de origen cardiológico y del sistema circulatorio así como de hipertensión en el sexo femenino, también es más frecuente en las mujeres de nuestra población la patología de origen tiroideo así como la de origen reumatológico (osteopatía, artropatía y osteoartritis), la hematológica destacando las anemias y los trastornos carenciales y la patología psiquiátrica. En cuanto al género masculino cabe destacar una mayor frecuencia de presentación en el caso del EPOC y de las neumonías así como de las hepatopatías. Aunque de forma global la patología psiquiátrica es más frecuente en las mujeres si consideramos los trastornos mentales, los trastornos de dependencia y el consumo elevado de tabaco y alcohol. Como cabría esperar la patología secundaria encontrada en nuestra población va a variar tanto en función del sexo como de la edad de nuestros pacientes, por lo que en la población femenina será esperable encontrar patología de origen cardiológico, tiroidea, anemias y patología de origen psiquiátrico mientras que en el sexo masculino serán más frecuentes la EPOC, las neumonías y las hepatopatías.

Si valoramos la frecuencia de las diferentes patologías encontradas en nuestro estudio en función de la edad estas diferencias son estadísticamente significativas en el caso de la patología cardiológica, si valoramos la patología digestiva de forma global no se observan salvo en el caso de las hepatopatías en la que sí se observan diferencias, impresionando de una mayor tendencia en la población más joven de nuestra muestra consideradas de forma aislada. Podemos decir que nuestra población más joven, aquella menor de 65 años, presentaba una mayor frecuencia de patología genitourinaria aunque no presentaron ningún caso de hipertrofia benigna de próstata, también fue más frecuente la patología de origen infeccioso y el VIH junto con los trastornos mentales así como el hábito tabáquico, el alcoholismo y el consumo perjudicial de drogas. Como era de esperar destaca una menor incidencia en este rango muestral de patología cerebrovascular. En cuanto al rango de edad comprendido entre los 66 y 79 años cabe destacar una mayor frecuencia de patología de origen endocrinológico mientras que en los mayores de 80 años fue más frecuente la patología renal, la reumatológica y los trastornos cognitivos así como la demencia. De todas formas hay que tener en cuenta que los datos obtenidos en este estudio son preliminares y se deberían realizar más análisis estadísticos ya que la significación estadística de las diferencias encontradas en las distintas patologías se ha realizado de forma global sin proceder al análisis por separado de los diferentes rangos de edad. Si tenemos en cuenta la edad en los pacientes jóvenes será más frecuente la patología genitourinaria, sin tener en cuenta la hipertrofia benigna de próstata, la infecciosa y el VIH.

Siguen siendo necesarios más estudios para confirmar la influencia del sexo como de la edad en los resultados de incidencia de las diferentes patologías obtenidos en nuestra población.

En la mortalidad sí que se observaron diferencias con otros estudios descritos en la literatura siendo similar a la hallada por Real Barba (11,85% vs. 9,9%) (3), y muy superior a la aconsejada por el Sistema Nacional de Salud (4%) (24). En el estudio realizado por Sanclemente que analiza 819 éxitus en un período de 5 años (1997-2002) en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Vic se observa una mortalidad de 5,1%, en el estudio se concluye que su porcentaje es superior al recomendado por el Instituto Nacional de Salud (4%), al igual que ocurre en nuestra población aunque mucho más llamativo (24). Si se analiza la distribución demográfica

vemos, que al igual que en el estudio de Sanclemente y en el estudio de Rayego Rodríguez (25), es más frecuente en los varones (60,98%) y que en el 63,41% tiene lugar en mayores de 80 años.

Al hacer una valoración de los diagnósticos más frecuentes encontrados en los pacientes que fallecieron durante el ingreso se observa que la patología que aparece un mayor número de veces es la insuficiencia cardíaca pero esta relación carece de significación estadística mientras que si que se observa una relación estadísticamente significativa en el caso de la patología del sistema circulatorio, es decir, no se puede establecer una relación entre la presencia de insuficiencia cardíaca y la mortalidad pero si que podemos decir que los pacientes con patología circulatoria fallecen más que aquellos que no la tienen. En el mismo estudio realizado por Sanclemente la causa más frecuentemente relacionada con la mortalidad en su estudio con los accidentes cerebrovasculares con un 24%, seguida de la EPOC (14,4%) y las neumonías (9,6%) resultados que difieren de los encontrados en nuestra población pero coinciden con otras series analizadas (24). Mientrás que Rayego Rodríguez describe como causa más frecuente de mortalidad las enfermedades cardiopulmonares, englobando la insuficiencia respiratoria, la neumonía y el edema agudo de pulmón, seguidas de las enfermedades neurológicas (25). Las diferencias encontradas en la distribución de la mortalidad en función de los diagnósticos que presentaban estos pacientes podrían explicarse por el tamaño muestral, sólo analizamos los 41 casos en los que se produjo el éxitus, lo que haría necesario la realización de estudios con un mayor tamaño muestral para verificar los hallazgos obtenidos.

Cuando analizamos la mortalidad de nuestra población en función de la comorbilidad asociada de nuestros pacientes se puede concluir que aquellos pacientes que presentan algún diagnóstico de forma global de carácter infeccioso (tanto principal como secundario) presentan una mayor mortalidad, aunque esta relación no es estadísticamente significativa. Si que observamos significación estadística en el caso de la sepsis y de las micosis asociadas, mientras que no se observa en el caso de las neumonías. Estos resultados deberían ser confirmados mediante la realización de otros estudios con un mayor tamaño muestral, ya que en nuestra muestra la n, para el caso de mortalidad, fue de 41 ya que no era el principal motivo del estudio. La patología cardiovascular, principalmente la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial

periférica, se relaciona con una mayor mortalidad que la población que no la tiene asociada, mientras que no se observa en el caso de la insuficiencia cardíaca, como hemos comentado serían necesarios más estudio con un mayor tamaño muestral. El hecho de que la anemia, y de forma no significativa, las dislipemias y los trastornos nutricionales, presenten una menor mortalidad asociada podría ser debido al tamaño muestral que no es suficiente, en el caso de la mortalidad, para resultados concluyentes.

La estancia media de nuestro fue de 10 días no presentando grandes diferencias con respecto a otras poblaciones, tanto en el estudio de Barba Martín como en el realizado por Zambrana presentaron la misma estancia media (3, 21). En el caso de los hombres también fue de 10 días y las mujeres presentaron una duración discretamente mayor (11 días). El ingreso más corto fue de 1 día mientras que el más largo fue de 90. La estancia media de nuestros pacientes no presentó diferencias con respecto a otros estudios, esto puede ser debido a que tampoco se observaron diferencias en cuanto a los diagnósticos que motivaron el ingreso por lo que en principio cabe presuponer que la duración de los mismos no debería variar en gran medida salvo complicaciones.

En nuestro estudio no se realizó una determinación de la prevalencia de la polimedicación por lo que no podemos establecer una comparación con otros estudios. Garrido-Garrido establece una prevalencia del 33,77% en una población de mayores de 65 años, que describen como inferior a la de otros estudios españoles: 37,8% en un centro de salud urbano en Huesca y el 34,2% de una población rural de Huelva. En otros estudios internacionales describen prevalencias de polimedicación que oscilan desde el 31% hasta el 42,2%. La metodología de los estudios es muy diferente haciendo difícil la interpretación de las diferencias encontradas en la literatura (26). El número de fármacos prescritos al alta en nuestro estudio fue de 6, menor al descrito en otros estudio de la literatura como en el estudio de Garrido-Garrido en el que se obtuvo un número medio de medicamentos de 8,7 (26), en otros estudios el número medio de fármacos prescritos es muy variable pero estas cifras no son comparables por lo heterogéneo de las muestras y variables utilizadas en los diferentes estudios. En los hombres se prescribieron 7 fármacos al alta mientras que en las mujeres fueron, al igual que la mediana de la muestra, de 6. En nuestro estudio no se observaron grandes diferencias en cuanto al número de fármacos prescritos en función de los rangos de edad mientras que en un estudio realizado por Velasco Sánchez en un centro de atención

primaria de Madrid durante los años 2005 y 2006 si que describen diferencias en cuanto al número de fármacos prescritos según los rangos de edad, siendo mayor entre los 70 y los 89 años, con una mediana de 8,04 de los 70 a los 79 y de 8,06 de los 80 a los 89 años produciéndose una disminución a partir de los 90 años 7,3 (27). Al igual que en nuestro estudio en la población general la polimedicación no parece influenciarse por el sexo o la edad de los pacientes.

### **5.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS AL ALTA.**

Al igual que en otros estudios nuestra población tiene una media de edad elevada por lo que cabe presuponer que tiene un mayor riesgo de presentar interacciones farmacológicas dada sus características (edad avanzada, pluripatología). En nuestro estudio la prevalencia de interacciones farmacológicas al alta fue del 62% frente al 41,6% que obtuvo Iniesta Navalón en un estudio realizado durante el último trimestre del año 2009 en el Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia) que era similar a la encontrada en un estudio multicéntrico realizado en 6 países europeos (46%), estas diferencias no sería justificable por las diferencias de la edad de ambas muestras ya que ambas poblaciones presentan una edad media similar (28), incluso nuestra población sería discretamente más joven (72,42 vs. 77,7). El hecho de que la prevalencia de las interacciones farmacológicas observadas en nuestro estudio, mayor a la objetivada en otros análisis, no pueda ser justificada por la edad debe hacernos pensar en que probablemente existan otras diferencias demográficas en ambas poblaciones, debiendo ser tenidos en cuenta otros factores que influyan en una mayor presencia de interacciones medicamentosas como puede ser la comorbilidad, observándose en nuestro estudio que el hecho de presentar más de 5 diagnósticos secundarios asociados incrementa el riesgo de interacción. Nuestra población presenta una media de 7 diagnósticos secundarios al alta frente a 3,6 observado por Zambrana (20) que justificaría un mayor número de fármacos prescritos al alta y un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas al estar los pacientes polimedcados, entendida esta como la presencia de 5 o más fármacos de forma simultánea en un mismo paciente, en nuestro caso la mediana de fármacos al alta fue de 5. Ni en nuestro estudio ni en la literatura se observa un mayor riesgo de presentar más interacciones farmacológicas por el hecho de ser hombre o mujer.

Teniendo en cuenta los fármacos que más frecuentemente están implicados en el hecho de presentar o no una interacción farmacológica destaca el importante papel que juegan en las mismas los medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades del tracto alimentario por la importante implicación de los fármacos antiácidos tienen en las mismas, en especial los inhibidores de la bomba de protones, el hecho de que existan diferencias entre otros estudios (Iniesta Navalón) y el nuestro se explicaría por el uso de los mismo de una forma más rutinaria, y en muchos casos se podría decir que excesiva, de este tipo de fármacos en nuestro medio, aunque como comentamos con anterioridad dada la metodología diferente de los mismos estos no son comparables. Quizá este tipo de tendencia a prescribir ciertos fármacos en los diferentes centros hospitalarios pueda influir a que presentemos un mayor porcentaje de interacciones farmacológicas con respecto a otros estudios.

En cuanto los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en nuestro estudio fueron principalmente los agentes implicados en el tratamiento contra la úlcera péptica y el reflujo, destacando los inhibidores de la bomba de protones, que tanto en el estudio de Iniesta Navalón como en el estudio de Galindo-Ocaña también tienen un importante papel aunque en segundo lugar por detrás de de los antiagregantes plaquetarios, los cuales en nuestro estudio ocupan un séptimo lugar como grupo químico implicado en las interacciones, mientras en el estudio realizado por Ibáñez en el año 2007 en Granada el fármaco más implicado también fue un fármaco implicado en el tratamiento de la úlcera, el omeprazol (17). Aunque ambos estudio no pueden ser comparados debido a que, a pesar de haber usado al misma clasificación farmacológica, a la hora de valorar los resultados no ha sido de una forma uniforme. El hecho de que existan diferencias entre otros estudios (Iniesta Navalón; Galindo-Ocaña) y el nuestro se explicaría por el uso de los IBP de una forma más rutinaria, y en muchos casos se podría decir que excesiva, de este tipo de fármacos en nuestro medio, aunque como ya hemos comentado dada la metodología diferente de los mismos estos no son comparables. Quizá este tipo de tendencia a prescribir ciertos fármacos en los diferentes centros hospitalarios pueda influir a que presentemos un mayor porcentaje de interacciones farmacológicas con respecto a otros estudios.

Los mecanismos implicados en las interacciones farmacológicas, como ya se comentó previamente, son varios. Los grupos químicos implicados con mayor frecuencia en nuestro estudio en las interacciones farmacológicas detectadas fueron en primer lugar los inhibidores de la bomba de protones, las sulfonamidas usadas en monoterapia, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas, los derivados benzodiazepínicos y las anilidas (paracetamol). En el caso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) las interacciones se producen por la alteración del metabolismo hepático al estar implicado en la eliminación del fármaco el citocromo P450 (29), llevando a cabo un 30% de la actividad metabólica que tiene lugar en el hígado y, al menos, el 20% de la actividad del citocromo P450 (CYP) va a estar mediada mediante las rutas metabólicas CYP2C19 y CYP2C9 por lo que fármacos que sean sustratos de estas vías van a dar lugar a modificaciones en las concentraciones séricas de otros medicamentos que participen también en dichas rutas, los IBP actúan tanto como sustratos de las vías como inhibidores de las mismas por lo que sus concentraciones séricas se pueden modificar por la utilización de otros fármacos, tanto inductores como inhibidores, y ellos pueden dar lugar a aumento de la concentración de otros medicamentos al reducir el metabolismo de otros sustratos. Un ejemplo a destacar de este tipo de interacción es la que se produce en el caso de la combinación de omeprazol y clopidogrel que en diferentes estudios se ha observado un aumento de los eventos cardíacos (6-18%) y un incremento de la mortalidad (3-9%), se han postulados diferentes mecanismos implicados pero se cree que es por la participación de ambos fármacos en la misma ruta metabólica (30). Otro mecanismo por el cual los IBP dan lugar a interacciones medicamentosas son por las modificaciones que producen en el pH gástrico que interfieren en la absorción de diferentes fármacos que dependen de este dando lugar a un aumento de la misma como en el caso de los bifosfanatos y produciendo un aumento de su Cmax del 60% que se traduce en un posterior aumento del riesgo de fractura de cadera o vértebra, o disminuyendo la misma, como en el caso del dasatinib o erlotinib, la delavirdina, la rilpivirina,... que da lugar a una disminución de su solubilidad y, por lo tanto, una disminución de su concentración plasmática.

El citocromo P450 también está implicado en el metabolismo de las sulfonamidas por lo que, al igual que en el caso de los IBP, comparte ruta metabólica con numerosos fármacos al ser sustrato de dicha enzima, este tipo de fármacos además pueden actuar como inhibidores de la misma lo que da lugar a un aumento de las concentraciones

plasmáticas de múltiples fármacos como el carvelidol o el bosentan. Existen casos especiales de interacciones relacionadas con este grupo químico que deben ser tenidas en cuenta a la hora de la prescripción farmacológica como el riesgo de prolongación del QT si se administra de forma conjunta con fármacos que alargan el QT, la formación de precipitados en la orina si se hace de forma conjunta con metenammina o la interacción que se produce con la administración conjunta con metrotexate, por mecanismo desconocido, que aumenta la fracción libre de dicho fármaco en un 30% y disminuye su excreción en la mitad aumentando la toxicidad del mismo, además ambos fármacos contribuyen a un déficit de ácido fólico por lo que se ve afectada la función de la médula ósea. Este efecto antifolato de las sulfonamidas da lugar también a mielosupresión cuando se administra de forma conjunta con 6-mercaptopurina o azatioprina. La interacción debida al desplazamiento de los otros fármacos por la unión a proteínas es otro mecanismo por el cual este grupo de fármacos da lugar a interacciones como cuando se administra de forma conjunta con anticoagulantes orales, este hecho debe ser tenido en cuenta y aumentar la dosis de estos en un 10-20%, o a sulfonilureas, aumentando el riesgo de hipoglucemias.

Al igual que los casos anteriores las estatinas también se metabolizan mediante la enzima citocromo P450 por lo que es frecuente al aparición de interacciones farmacológicas por inducción o inhibición de dicha enzima, en el caso de que se produzca una disminución de su metabolismo y, por lo tanto, aumento de su concentración plasmática, deberán ser vigilados de forma estrecha los signos de toxicidad (mialgias, control de alteración de las enzimas hepáticas, rbdomiolisis...)es por interferencia de la absorción a nivel digestivo de los fármacos administrados de forma conjunta. Las estatinas también inhiben el metabolismo de CYP dando lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de otros fármacos como los IBP. En el caso de los antiácidos lo que se produce es una quelación y alteración del transporte gastrointestinal por lo que se disminuyen las concentraciones plasmáticas de los resinas de intercambio iónico. Cabe destacar la interacción que se produce con la administración conjunta de ciclosporina y simvastatina, en este caso se produce una inhibición del metabolismo de la simvastatina aumentando sus concentraciones plasmáticas por lo que se recomienda la modificación del tratamiento por otras estatinas en las que este efecto sea menor (pravastatina, fluvastatina), además la simvastatina da

lugar a una disminución de la afinidad de las proteínas plasmáticas a la ciclosporina aumentado su aclaramiento al presentar una mayor fracción libre del fármaco.

Los principales mecanismos de interacción en el caso de las benzodiazepinas serán la inducción o inhibición del metabolismo oxidativo (CYP) como en el caso de la administración conjunta con anticonceptivos orales en los que hay que tener en cuenta que se produce un aumento de la concentración plasmática de benzodiazepinas por lo que hay que monitorizar sus efectos adversos. Es importante tener en cuenta que no se deben administrar junto con fármacos o sustancias (alcohol, valeriana,...) que sean depresores del sistema nervioso central por el efecto aditivo que presentan.

El paracetamol es un fármaco de uso bastante extendido en nuestro medio y da lugar también a un número importante de interacciones, en muchos casos por compartir una misma ruta metabólica con los fármacos implicados como la del CYP2D2 (interferón pegilado), la del CYP3A4 (IBP) o por alteración de la glucuronación del mismo como en el caso del cisaprida. Los agentes anticóncitos y barbitúricos dan lugar a un aumento del metabolismo del paracetamol con una disminución secundaria de su efecto y un aumento del riesgo de daño hepático.

Como se puede observar en nuestra población un gran número de las interacciones farmacológicas encontradas van a ser secundarias a interacciones del metabolismo del fármaco y en gran parte de los casos la principal enzima implicada va a ser el citocromo P450, esto se podría explicar por la alta implicación que tiene esta enzima en diferentes procesos metabólicos ya que se trata de un complejo multienzimático por lo cual se facilita el tener un gran número de sustratos diferentes tanto exógenos como endógenos (colesterol, ácidos biliares, hormonas esteroideas, ácidos grasos), esto hace que sean enzimas fácilmente inducibles (31).

Tras revisar los mecanismos implicados en la producción de interacciones farmacológicas en nuestro medio se observa que en la mayoría de los casos estas suelen tener lugar durante los procesos de biotransformación de los fármacos, principalmente en aquellos en los que está implicado el citocromo P450, esto probablemente sea debido a que se trata de un complejo multienzimático en el que se metabolizan un gran número de sustratos diferentes facilitando la interacción entre ellos, ya sea bien mediante

procesos de inducción como de inhibición. Además los fármacos no suelen presentar un solo mecanismo que de lugar a la interacción medicamentosas sino que dentro del mismo grupo químico se pueden observar diferentes formas de producción de las mismas como en el caso de los IBP en el que además de las interacciones a través de la CYP también están presentes aquellas que se tienen lugar por las modificaciones en el pH gástrico secundario a la acción farmacológica, o en el caso de las sulfonamidas que también presentan interacciones por compartir la misma ruta enzimática con otros fármacos y por desplazar a otros medicamentos de su sitio de unión a proteína (anticoagulantes orales, sulfonilureas..).

En nuestro estudio, al igual que en los estudios revisados, los fármacos más frecuentemente relacionados con las interacciones medicamentosas suelen presentar más de un mecanismo de producción de las mismas lo que hace que la probabilidad de reacción con otro principio activo sea mayor, además suelen ser fármacos de uso universal estando presentes en las gran mayoría de los tratamientos los que también aumenta el riesgo de las mismas.

Debemos destacar que dado que en los fármacos en cuyo metabolismo esta implicada la ruta del citocromo P450 además presentan simultáneamente otros mecanismos que dan lugar a interacciones farmacológicas o su uso esta muy extendido tendrá un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas. Quizá el hecho de que algunos fármacos se administren de forma rutinaria como el omeprazol o el paracetamol aumenta el riesgo de interacciones en esos pacientes, deberíamos tener en cuenta esto e intentar una prescripción más precisa de los mismos, aunque esto siempre estará dificultado por la fácil disposición que tienen de los mismos los pacientes y, en muchos de los casos, su administración de forma anárquica. Debemos tener en cuenta que nuestro estudio no ha valorado la prevalencia de automedicación en nuestra población.

#### **5.4. VALORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y CORRELACIÓN ENTRE AMBAS (LEXI-INTERACT Y MEDI-INTERACT).**

##### **5.4.1 Valoración de las interacciones utilizando Lexi-Interact como base de datos**

Al utilizar Lexi-Interact como base de datos obtuvimos una frecuencia del 72,1% de interacciones medicamentosas frente al 62% que se observa al proceder al análisis de la presencia de interacciones en nuestra población de forma global, y frente al 69,6% observado por Velasco Sánchez (27) o el 41,6 % observado por Iniesta Navalón (28). Esta diferencia podría ser explicada porque esta base de datos tenga en cuenta interacciones farmacológicas de escasa relevancia clínica que no sean valoradas en otras bases, quizá porque tengan una relevancia clínica menor.

Las interacciones más frecuentes en nuestra población fueron las clasificadas de tipo C, presentándose en el 60% de los episodios estudiados mientras que las tipo A (las consideradas de menos relevancia clínica) y las X (las más graves) fueron las menos frecuentes, hay que tener en cuenta que en el mismo episodio pueden presentarse al mismo tiempo diferentes tipos de interacciones farmacológicas entre los diferentes fármacos prescritos al alta, en nuestro estudio se describieron hasta 26 tipos diferentes de interacciones en un mismo informe aunque lo más frecuente era presentar de 1 a 3 tipos diferentes de interacciones. En un estudio realizado por Galindo-Ocaña entre los años 2003 y 2005 en un área sanitaria de Sevilla en el que valoran la presencia de interacciones de los pacientes pluripatológicos detectan un 44,7% de interacciones que consideran como relevantes, en cuanto a la gravedad de las mismas las diferencian en función de las recomendaciones dadas por el servicio de farmacia, en un 31% monitorización analítica, un 19,1% monitorización clínica pudiendo corresponder ambas con las que englobamos en la clase C de nuestra muestra (60%) de Lexi-Interact, suspender el fármaco se recomienda en un 10,1% que sería equiparable a nuestra clase D (22%) y modificar el tratamiento en un 5,5%, clase X (8%) (16), mientras que Otero López describe en su población un 37,1% de interacciones leves, un 32,5% de moderadas, un 27,4% como graves y un 3% como mortales (32). Aunque se observan diferencias entre los estudios en cuanto a la frecuencia de las interacciones en función de su repercusión clínica, esto es explicable porque se han utilizados diferentes bases de

datos lo que no las hace equiparables ya que en algunas tienen en cuenta interacciones a nivel teórico que finalmente no tiene tanta relevancia clínica, los porcentajes observados entre aquellas que pudiéramos considerar como equivalentes no difieren tanto siendo aquellas interacciones consideradas como de repercusión clínica moderada las más frecuente, quizá por el hecho de que el clínico le presta una menor atención por ser de menor riesgo para el paciente.

El sexo no representó ser un factor de riesgo para presentar interacciones farmacológicas detectables por Lexi-Interact. Aunque no se estableció una relación entre un mayor número de interacciones en función de los diferentes rangos de edad, si que se observa una mayor tendencia a presentar un mayor número de interacciones a mayor edad de los pacientes ( $p = 0,045$ ). Los pacientes que presentan interacciones medicamentosas son mayores que los que no las presentan ( $p = 0,012$ ). Esto podría estar justificado porque estos pacientes tienen mayor riesgo de comorbilidad asociada y, por lo tanto, un mayor número de fármacos prescritos al alta. Los pacientes que presentan algún tipo de interacción presentan un mayor número de diagnósticos secundarios asociados que los que no las tienen siendo las interacciones más frecuentes a mayor comorbilidad del paciente ( $p < 0,001$ ).

La polimedicación también aumenta el riesgo de interacciones siendo la relación estadísticamente significativa, a mayor número de fármacos mayor riesgo de interacciones, observándose un número de fármacos al alta superior a la mediana en los pacientes en los que se detecta algún tipo de interacción ( $p < 0,001$ ). Tanto Garrido-Garrido como Velasco Sánchez en sus respectivos análisis han establecido una relación estadísticamente significativa entre la polimedicación y la presencia de interacciones farmacológicas (26, 27). Sin embargo en ambos estudios no establecen una relación entre el sexo y la edad de los pacientes con la presencia de interacciones mientras que en nuestra población si que se observa una mayor frecuencia de interacciones a mayor edad de los paciente, este hecho podría explicarse por la mayor presencia de pluripatología en los pacientes de mayor edad, esto conlleva una mayor prescripción de fármacos.

Al igual que en el estudio realizado por Galindo-Ocaña se estableció una relación con la patología cardiovascular estadísticamente significativa siendo en nuestro estudio más

frecuente las interacciones medicamentosas en la patología cardíaca de forma global como en la insuficiencia cardíaca y en los pacientes que presentaban patología del sistema circulatorio mientras que Galindo-Ocaña se establece la relación con la cardiopatía isquémica (16), esto podría explicarse por los fármacos implicados en el tratamiento de estas patologías. Mientras que en el caso de la patología respiratoria no se observa relación salvo en el caso de los pacientes con EPOC. Como dato reseñable destaca que los pacientes oncológicos con una neoplasia primaria presentaban un menor número de interacciones que podría deberse que al tratarse de un primer diagnóstico sean pacientes sin comorbilidad asociada y, por lo tanto, con un menor número de fármacos al alta.

Aunque al revisar la literatura no se encontró ningún estudio que hiciera referencia a la posible relación entre la estancia a media y la presencia de interacciones procedimos a valorar si existía alguna asociación, se observa que la relación encontrada entre las interacciones medicamentosas y la duración del ingreso es estadísticamente significativa, presentando una estancia media mayor los pacientes con algún tipo de interacción ( $p = 0,005$ ). El porcentaje de interacciones fue superior en aquellos pacientes con una mayor duración del ingreso, aunque no se obtuvo significación estadística. Deberemos tener en cuenta que la polimedicación es el principal factor de riesgo de interacción medicamentosas y, habitualmente, los pacientes con un mayor número de fármacos prescritos suelen ser pluripatológicos, por lo tanto de manejo más complejo lo que hace que su estancia media sea mayor, esto explicaría que en aquellos pacientes con interacciones se establezca una relación con la estancia media mientras que el hecho de presentar una mayor duración del ingreso, aunque porcentualmente si que se observen diferencias, no sea un factor predictor de interacciones medicamentosas.

#### **5.4.2 Valoración de las interacciones utilizando Medi-Interact como base de datos**

Las interacciones detectadas mediante el uso del Medi-Interact fueron de 67,9%, aunque es un porcentaje discretamente menor que las detectadas mediante Lexi-Interact sigue siendo mayor que los observados en la literatura, al igual que en el caso anterior podría estar justificado por el hecho de que se tengan en cuenta interacciones con una menor relevancia clínica, aunque deberíamos revisar dichos estudios para confirmar estas conclusiones. En cuanto a la distribución de las interacciones en función del sexo si que

se observó mediante el uso de este programa una mayor probabilidad de presentar interacciones medicamentosas en los varones. Sin embargo, al analizar los rangos de edad no se estableció ningún rango con un mayor riesgo de interacción al igual que en la literatura revisada.

Las interacciones más frecuentes fueron las consideradas como moderadas no detectándose ninguna interacción considerada como leve, estas probablemente sean equiparables a las de tipo C de Lexi-Interact, a las que precisan de monitorización analítica o clínica en el caso del estudio de Galindo-Ocaña <sup>(16)</sup> o las interacciones leve-moderadas observadas por Otero López <sup>(32)</sup> 62,5 % de los pacientes tenían al menos una interacción potencial entre medicamentos, también las interacciones detectadas por Bertoli en el estudio realizado en 200 informes de alta en un hospital suizo entre el 2007 y el 2008 se observan un 60% de interacciones de menor gravedad, 38% de severidad moderada y 2% de mayor severidad podrían ser equiparables a las interacciones moderadas de MI <sup>(19)</sup>. El porcentaje es similar en los estudios analizados lo que, como hemos comentado previamente, este en relación con la naturaleza de las mismas al ser de menos relevancia clínica por lo que se tiende a prestarles menos atención. Como en el caso anterior los pacientes podían presentar más de una interacción farmacológica en un mismo episodio, en este caso se llegaron a describir hasta 12 interacciones farmacológicas en un mismo episodio aunque en la mayoría de los pacientes se describieron menos de 5 interacciones diferentes por episodio, el hecho de presentar varias interacciones en un mismo paciente este en relación a la polimedicación, a mayor número de fármacos más posibilidades.

Si que se observó una relación estadísticamente significativa con la edad siendo más frecuentes en el rango de edad comprendido entre los 66 y 79 años. Así mismo se observó que la mediana de edad de los pacientes con interacciones fue superior a la de aquellos que no las presentaban ( $p < 0,001$ ) siendo el porcentaje de interacciones detectadas más frecuentes en los pacientes de mayor edad ( $p = 0,001$ ). Aunque como hemos comentado previamente, en otros estudios realizados no establecen relación entre la edad y las interacciones farmacológicas si que en el estudio de Velasco Sánchez describen diferencias en cuanto al número de fármacos prescritos, siendo mayor en el rango de 70 a 89 años que en los mayores de 90 años <sup>(27)</sup>, el hecho de que los pacientes de este rango de edad (70-89 años) tengan un mayor número de fármacos prescritos

hace que las interacciones sean más probables ya, que al igual que en el análisis realizado mediante el uso de Lexi-Interact, la base de datos de Medi-Interact también establece una relación entre la polimedicación y la frecuencia de interacciones, siendo el número de fármacos prescritos al alta mayor en los pacientes en los que se detectaron interacciones ( $p < 0,001$ ). Aunque en un estudio realizado por Calvet en un área rural de Tarragona durante el año 1996 no establecen una relación significativa con la edad de los pacientes concluyen que la edad avanzada de los pacientes hace que estos sean los expuestos a la polimedicación y, por tanto, sean más susceptibles a presentar interacciones (33).

Al valorar la frecuencia de comorbilidad, al igual que en los casos de interacciones detectados mediante Lexi-Interact, se observa un número de diagnósticos asociados al diagnóstico principal superior a la mediana en los pacientes con algún tipo de interacción ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con comorbilidad asociada tienen una mayor tendencia a presentar interacciones farmacológicas lo que en parte podría estar justificado por que suelen presentar un mayor número de fármacos al alta. El presentar un mayor número de patologías asociadas va a condicionar un número más alto de medicamentos y la prescripción de tratamientos combinados aumentando el riesgo de interacciones farmacológicas.

En cuanto al análisis de las interacciones farmacológicas en función de la patología del paciente, al igual que en el caso de Lexi-Interact y del estudio realizado por Galindo-Ocaña (16), se observó un mayor riesgo de presentar algún tipo de interacción en pacientes con algún tipo de diagnóstico cardiovascular ( $p < 0,001$ ), tanto si era insuficiencia cardíaca ( $p = 0,021$ ) como patología circulatoria ( $p = 0,001$ ) Esta relación no se observó en la patología de carácter respiratorio aunque si que podemos observar una tendencia a presentar mayor número de interacciones en los pacientes con diagnóstico de EPOC ( $p = 0,053$ ), para confirmar si realmente estos pacientes presentan un mayor riesgo de interacción serían necesarios más estudios. Por el contrario, los pacientes con un primer diagnóstico de neoplasia presentaron una menor frecuencia de interacciones medicamentosas, al igual que en el caso de las valoradas por Lexi-Interact, esto podría explicarse porque son pacientes sin comorbilidad asociada y, por lo tanto, en un primer momento un menor número de fármacos al alta a la espera del inicio del tratamiento específico de su enfermedad. Destaca una mayor presencia de interacciones

en los pacientes con algún tipo de diagnóstico urológico esto podría justificarse por la mayor frecuencia de interacciones detectadas en los varones, aunque o sea una relación significativa, los cuales tienen una mayor prevalencia de enfermedades urológicas.

Igual que en el caso de Lexi-Interact se establece una relación estadísticamente significativa entre las interacciones medicamentosas detectadas mediante Medi-Interact y la duración del ingreso, presentando una duración mayor del ingreso los pacientes con algún tipo de interacción ( $p = 0,018$ ). También aquellos pacientes con una estancia media superior a la mediana presentaron un mayor porcentaje de interacciones pero al igual que con Lexi-Interact no se obtuvo significación estadística. Como comentamos anteriormente estos pacientes suelen tener una mayor comorbilidad asociada y tendencia a la polimedicación previa al ingreso, esto justifica que sean pacientes de más difícil manejo y, por tanto, estancias más prolongadas, esto justifica la relación observada entre las interacciones farmacológicas con la estancia media, aunque el hecho de tener una estancia media mayor no sea un factor de riesgo de las interacciones medicamentosas.

#### **5.4.3 Concordancia entre ambas bases de datos**

La concordancia entre ambas bases de datos es moderada si la consideramos de forma global, detectando de forma conjunta un 62% de interacciones con un índice Kappa de 0,618 ( $p = 0,049$ ) aunque al analizar las bases de datos en función del sexo la correlación sigue siendo moderada con Kappa de 0,576 para varones y de 0,673 para mujeres estos resultados no tenían significación estadística. Al valorar las bases de datos por separado destaca que en el caso de Lexi-Interact no se detectan diferencias en función del sexo a la hora de presentar interacciones farmacológicas mientras que en Medi-Interact sí que se observa una mayor tendencia a las interacciones en los pacientes varones.

En el caso de la comparación de ambas bases de datos en función de los rangos de edad establecidos, al igual que en el sexo, la concordancia entre ambas continúa siendo moderada aunque no significativa estadísticamente, observándose una relación entre las edades comprendidas entre 65 y 79 años con una mayor frecuencia de interacciones en el caso de Lexi-Interact que no se observó si la base de datos utilizada era Medi-Interact.

Estas diferencias encontradas en las bases de datos analizadas, tanto en el caso de la distribución por sexo como en la distribución por rangos de edad, justifican que, aunque el índice Kappa es moderado, no exista significación estadística.

En ambas bases de datos se observa una relación entre la presencia de enfermedad cardiovascular y las interacciones medicamentosas, tanto de forma global como cuando analizados de forma independiente la insuficiencia cardíaca y la patología del sistema circulatorio, probablemente este en relación con los fármacos prescritos en este tipo de paciente, en los que se suelen utilizar de forma rutinaria las estatinas y, en muchos casos, los IBP.

En cuanto a la patología respiratoria no presentan relación con una mayor presencia de interacciones, salvo en el caso de los pacientes con EPOC, que aunque no es significativa en el caso de Medi-Interact probablemente con más estudios pudiera ratificarse.

Llama la atención que en ambas bases de datos se observa un menor riesgo de presentar interacciones farmacológicas en los casos con un diagnóstico de neoplasia primaria, como ya comentamos con anterioridad podría estar en relación con un diagnóstico de novo sin comorbilidad asociada, lo que justifica una menor necesidad farmacológica y, por tanto, menos riesgo de interacciones.

Como se ha comentado previamente la correlación de ambas bases de datos es moderada al igual que cuando se analiza de forma independiente el sexo o la edad, aunque en estos dos últimos casos no es significativo desde el punto de vista estadístico. Al valorar la relación con las diferentes patologías, aunque no se ha establecido un índice de correlación, los resultados son similares en ambas bases de datos, hecho que podría justificar la mejoría de la correlación entre ambas bases de datos de forma global. También el hecho de que el sexo no se relacione con un mayor número de interacciones medicamentosas y la relación con la edad no se establece en los diferentes estudios revisados, aunque si se observa una relación en nuestro estudio, puede justificar una buena correlación de forma global aunque no se observe en función del sexo y la edad.

Los dos programas utilizados para el estudio de las interacciones presentes en la muestra mostraron un moderado grado de concordancia de forma global, siendo los resultados bastantes similares. En el caso de la valoración de la correlación en función del sexo o la edad de la muestra no fue significativa en cuanto los resultados, parámetros que en posteriores análisis no mostraron una relación a la hora de producirse las interacciones.

### **5.5. REINGRESO A LOS TRES MESES DEL ALTA HOSPITALARIA.**

Al valorar los reingresos en función de la presencia o no de interacciones farmacológicas se observa que, aunque ambas bases de datos utilizadas en el estudio presentan una buena correlación, existen diferencias en cuanto a la tendencia al reingreso. Quizá esto sea debido porque Lexi-Interact describa mayor número de interacciones teóricas que no se traducen posteriormente en repercusión clínica que de lugar al reingreso hospitalario. Por este motivo podemos concluir que a la hora de valorar el riesgo de reingreso hospitalario secundario a interacciones medicamentosas sea más útil el uso de Medi-Interact.

El reingreso hospitalario puede ser considerado como un indicador de la calidad asistencial viéndose influenciado por múltiples factores. En un estudio realizado en Ontario en el que valoran las interacciones medicamentosas en pacientes mayores de 66 años que están siendo tratados con digoxina, gliburida e IECA concluyen que la mayoría de los reingresos por toxicidad farmacológica están relacionados con interacciones farmacológicas conocidas que en la mayor parte de los pacientes hubieran podido ser evitados (15), por eso la importancia de la detección de las interacciones. La tasa de reingreso en nuestro país objetivada en diferentes publicaciones se encuentra entre el 16 y el 34%, en el estudio realizado en el Hospital de Navarra en el año 1998 objetivan una tasa de reingreso del 35,5% y una tasa de reingreso verdadero (aquel relacionado con el proceso que motivo el primer ingreso) del 26% (34). Habiendo analizado los reingresos que se produjeron durante el año en que se realizó el estudio en obtenemos en nuestra población un reingreso del 25,9% siendo el 55,7% de estos correspondientes a varones.

A mayor edad de los pacientes no se observa un aumento de los reingresos, la mediana de edad de los pacientes que reingresan es de 75 años frente a los 76 años de aquellos pacientes que presentan un solo episodio de ingreso hospitalario. Aunque el mayor número de reingresos tienen lugar en aquellos pacientes que presentan una estancia hospitalaria menor no se establece una relación estadísticamente significativa, el hecho de que una duración menor de los ingresos se relacionase con una mayor tasa de reingreso podría explicarse por una duración insuficiente de estos, aunque como hemos comentado previamente no se observa significación estadística por lo que para confirmar esta teoría serían necesarios más estudios.

En cuanto período de tiempo que tiene lugar entre el alta hospitalaria y el reingreso fue de 38 días mientras que en el estudio de Alonso Martínez fue de casi 9 meses (34). En ambos estudios el período en el cual se tiene en cuenta el reingreso es muy amplia, al contrario que ocurre en un estudio realizado en el “Hospital Punta de Europa” Algeciras durante los años 1995 y 1996 por García Ortega, en el que sólo tienen en cuenta los reingresos relacionados con el diagnóstico principal en los 30 días siguientes al alta, con una tasa de reingreso del 5% (35). El limitar tanto el período de tiempo hace que su tasa de reingresos sea menor a la de otros estudios. En nuestro caso no limitamos el período de tiempo ya que queríamos ver si existía alguna relación con las interacciones medicamentosas halladas, las cuales pueden dar lugar tanto a corto como a largo plazo. Se observó un mayor riesgo de reingreso en aquellos pacientes que presentaron algún tipo de interacción medicamentosa detectada por MI, mientras que esta relación no se objetivó con el uso de LI.

Posteriormente valoramos el reingreso en los 3 meses posteriores al alta hospitalaria que fue del 17,16% con un porcentaje de varones del 57,7%, al contrario que ocurre en la población estudiada por Alonso Martínez en la que se observa un predominio de la población femenina (34), buscando si pudiera existir alguna relación con la posibilidad de interacciones farmacológicas en los tratamientos pautados al alta, es decir como un posible indicador de problemas en la calidad asistencial. No procedimos a la estimación del reingreso verdadero, ya que no era el objetivo de nuestro estudio, por lo que los resultados obtenidos son una aproximación de lo que ocurre en nuestra población con respecto a los reingresos hospitalarios, aunque probablemente el porcentaje de reingresos considerados como verdaderos, aquellos que están relacionados con el

ingreso previo y no con otros procesos morbosos, se aproxime a la tasa de reingreso a los 3 meses tras el alta hospitalaria ya que es donde es más probable que tengan lugar.

Si valoramos los reingresos en función de la presencia de interacciones medicamentosas detectadas mediante el uso de la base de datos Lexi-interact no parece verse influenciados de forma global ni en función del sexo o de la edad. Si la base de datos utilizada era Medi-interact si parece existir una mayor tendencia al reingreso, tanto cuando se valoró el reingreso durante todo el período de estudio así como en los tres meses posteriores al alta hospitalaria, especialmente en varones y en el rango de edad comprendido entre los 66 y 79 años. A pesar de que la correlación entre ambas bases de datos es buena (índice Kappa de 0,618) esta diferencia, en cuanto a la probabilidad de reingreso secundario a la presencia de interacciones medicamentosas, pudiera ser debida a una sobreestimación por parte de Lexi-Interact que luego no se traduzca en una repercusión clínica que diera lugar al reingreso. Por tanto, probablemente en este caso sea más útil el uso de Medi-Interact para la valoración de interacciones medicamentosas con una mayor repercusión clínica.

Nuestra tasa de reingreso es similar a la descrita en la literatura por lo que podemos concluir que se encuentra dentro de los estándares de calidad. Ante estos resultados, aún siendo necesarios estudios más completos enfocados en dicho tema para confirmar los resultados, podemos concluir que las altas dadas en el servicio de Medicina Interna no fueron precipitadas.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Nuestra población, de forma global, presenta un perfil similar a las poblaciones descritas en la literatura, siendo representativa de la población general ingresada en cuanto a sus características demográficas (sexo, edad y motivo de ingreso), por lo que los resultados obtenidos presentan una buena validez externa.

2. Las interacciones farmacológicas estuvieron presentes, de forma global, en el 62% de los episodios analizados. Si el programa utilizado para la detección de las mismas era Lexi-Interact el porcentaje ascendía al 72,1% de las cuales el 60% fueron de tipo C, el 22% de tipo D y el 8% de tipo X. Mientras que con el programa Medi-Interact fueron del 67,9% de las cuales el 57% fueron moderadas y el 21% graves.

3. Los mecanismos implicados en la producción de interacciones farmacológicas, en nuestro medio, suelen estar, en la mayoría de los casos, relacionados con los procesos de biotransformación de los fármacos, principalmente en aquellos en los que está implicado el citocromo P450. Los fármacos más frecuentemente relacionados con las interacciones medicamentosas, en nuestro medio, presentan más de un mecanismo de producción de las mismas, lo que hace que la probabilidad de reacción con otro principio activo sea mayor.

4. Los factores predictores del riesgo de presentar interacciones farmacológicas son:

- Edad mayor de 75 años
- Más de 5 diagnósticos concomitantes
- Tratamientos con más de 7 fármacos
- Patología asociada de origen cardiovascular

5. Las bases de datos disponibles en el momento actual son muy variables, en nuestro estudio fueron utilizados dos registros diferentes que mostraron un índice de concordancia moderado.

6. Se encontraron diferencias significativas a la hora de valorar la influencia de las interacciones en el reingreso hospitalario en función de la base de datos utilizada. Esto se debió a que Lexi-Interact describió mayor número de interacciones teóricas que no se tradujeron posteriormente en repercusión clínica que diera lugar al reingreso hospitalario. Por este motivo, podemos concluir que a la hora de valorar el riesgo de

reingreso hospitalario secundario a interacciones medicamentosas, sería más útil el uso de Medi-Interact.

## **RESUMEN**

## Introducción

La Medicina Interna es una especialidad que se encarga de la valoración integral de los pacientes, caracterizándose por la capacidad de adaptarse a las diferentes circunstancias asistenciales que se van planteando a lo largo de los años. Según diferentes estudios la edad media de los pacientes a cargo del especialista en Medicina Interna suele situarse en torno a los 70 años con un porcentaje similar entre mujeres y varones. En los últimos años se ha observado que el perfil del paciente atendido por los diferentes Servicios de Medicina Interna se ha visto modificado, especialmente en cuanto a la edad media de los mismos, observándose un claro incremento de la misma en los últimos 20 años. Esto puede haber sido influenciado por el aumento de la edad media de nuestro entorno, siendo la población mayor de 80 años en el año 1981 del 1,9% mientras que en el 2006 pasa a ser del 4% (incremento del 2,5%).

En la población que ingresa en los servicios de Medicina Interna cada vez son más frecuentes aquellos sucesos que son debidos a efectos adversos de los fármacos. Un 7% de las reacciones graves en relación a los tratamientos pautados que tienen lugar en el ámbito hospitalario son debidas a interacciones medicamentosas. Su probabilidad va a estar directamente relacionada con el número de fármacos, prevalencia en torno al 3-5% en pacientes que toman menos de 5 fármacos aumentando hasta el 20% en aquellos que toman entre 10 y 20.

Entenderemos como interacciones farmacológicas aquellas modificaciones cuantitativas o cualitativas del efecto de los medicamentos causadas por la administración simultánea de otro fármaco. Las interacciones, por tanto, puede ser uni o bidireccionales. Así mismo las interacciones pueden tener lugar en diferentes puntos del metabolismo del fármaco y producirse por distintos mecanismos, ya sean de carácter farmacéutico, farmacodinámico o farmacocinético. Estas pueden representar el 1% de todas las hospitalizaciones y el 2% de los pacientes que ingresan por procesos agudos pueden presentar reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas.

Existen diversas bases de datos disponibles en nuestro medio para la detección de interacciones medicamentosas, se ha intentado establecer una serie de criterios de calidad para la adecuada evaluación de las mismas, En nuestro estudio se utilizaron dos bases: Lexi-Interact y Medi-Interact para la valoración de las interacciones de la población objetivo.

## **Hipótesis y Objetivos**

Asumimos que el perfil de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna (edad avanzada, pluripatológico y polimedicado) le hace más susceptible de presentar interacciones farmacológicas en sus tratamientos.

Se plantea valorar la utilidad de las bases de datos disponibles para la identificación de interacciones farmacológicas, así como su grado de concordancia.

Si se define los parámetros demográficos relacionados con las interacciones farmacológicas junto con un uso adecuado de las bases de datos existentes permitiría minimizar el riesgo de reacciones adversas derivadas de las interacciones farmacológico. Valorar si las interacciones farmacológicas podrían estar relacionadas con una mayor frecuencia de los reingresos que presentaban estos pacientes.

## **Material y métodos**

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Clínico San Carlos mediante la revisión de los informes de alta del servicio de Medicina Interna del año 2009. Se seleccionaron de forma aleatoria 300 informes de alta mediante el programa SSPS versión 15.0 para una  $P < 0,001$  siendo las variables analizadas el sexo, la edad, el diagnóstico principal al alta y los diagnósticos secundarios asociados descritos en forma de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) así como los fármacos prescritos al alta. Se procedió a la valoración de la existencia o no de interacciones farmacológicas en los tratamientos revisados mediante el uso de bases de datos informatizadas accesibles vía online (Medinteract.net y Lexi-interact). Por último se revisó el reingreso de aquellos pacientes que presentaban algún tipo de interacción farmacológica

## **Resultados**

La edad media de nuestra población fue de 72,42 años con un predominio de los varones resultados similares a los encontrados en la literatura revisada (de 69 años hasta 79,9 años en los diferentes estudios) (3, 5, 19), la patología más frecuente fue la de carácter respiratorio como ocurre en los estudio de Zambrana (21) y de Delgado Morales (18) quizá explicable por una mayor tendencia a ingresar de la población masculina, ya que tanto al EPOC como al neumonías fueron más frecuentes en los hombres. En el caso de los

diagnósticos secundarios fue la patología cardiológico al igual que en otros estudios. El número de diagnósticos medios al alta fue de 7, mayor que la observada por Zambrana (21) quizá por que nuestra población presentaba una mayor edad media, con una mediana de 6 fármacos prescritos en los informes de alta y una duración media del ingreso de 10 días. La mortalidad de nuestra población fue de 11,85%, superior a la recomendada por el SNS del 4% (24) siendo la insuficiencia cardiaca el principal motivo de defunción. De forma global, el 37,84% de los pacientes que fallecieron tenían algún tipo de neoplasia primaria asociada.

El 72,1% presenta interacciones farmacológicas con LI, 67,9% con MI y 62% de forma global, mayor en todos los casos a la obtenida por Iniesta Navalón (41,6%) la cual fue más próxima a la obtenida en un estudio europeo de carácter multicéntrico (46%) (28). Se detectó al menos una interacción medicamentosa en 220 episodios de los 305 episodios analizados mediante Lexi-Interact y en 207 episodios en el caso de Medi-Interact. Los inhibidores de la bomba de protones (177/305 episodios) fue el principal grupo farmacológico implicado, se observaron diferencias con respecto a otros estudios quizá explicable por el uso más extendido en nuestra población, así como por una metodología diferente lo que dificulta su comparación. En función de la gravedad las interacciones más frecuentes en LI fueron las de tipo C y en MI las moderadas, equiparable a lo encontrado en la literatura, tanto Galindo-Ocaña, Otero López o Bertoli describen una mayor frecuencia de interacciones que podrían ser consideradas como moderadas (16, 32, 19), quizá en parte por que al tener una menor relevancia clínica se tiende a prestar menos atención a las mismas. En cuanto el sexo no se observa una relación entre este y el número de interacciones detectadas mediante LI, en el caso de MI se observa una relación significativa con los varones. A mayor edad de los pacientes así como mayor número de fármacos prescritos se observa un mayor número de interacciones tanto con LI como con MI para la valoración de las interacciones. Tanto en LI como en MI se objetiva un mayor riesgo de interacciones a mayor comorbilidad de los pacientes, entendiendo esta como más de 5 diagnósticos asociados al alta. La concordancia entre ambas bases de datos es moderada tanto de forma global como al valorarlas en función del sexo o de la edad.

El reingreso hospitalario a los tres meses tras el alta se observa en 52 de los episodios analizados, tasas de reingreso a los 3 meses del 17,16%, con una mediana del período transcurrido entre los reingresos de 38 días, mientras que la observada en la literatura oscila del 16% al 34% (34), esta variabilidad se explicaría por los amplios períodos de

tiempo que se tienen en los diferentes estudios. El reingreso no presenta relación con la duración del ingreso previo ni con la edad. Tampoco se observó una mayor probabilidad de reingreso a los 3 meses cuando se detectaron interacciones mediante LI. En el caso de MI si que se observó una mayor tendencia de reingreso de forma global durante el período de duración de nuestro estudio y en los tres meses posteriores al alta tanto de forma global como en el caso de los varones así como en aquellos pacientes cuya edad se encontraba comprendida entre los 66 y los 79 años.

## Conclusiones

1. Nuestra población es representativa de la población general en cuanto a la distribución demográfica (sexo, edad y motivo de ingreso), por lo que los resultados obtenidos pueden ser extrapolados al resto de pacientes.
2. Las interacciones farmacológicas estuvieron presentes de forma global en el 62% de los episodios analizados. Si el programa utilizado para la detección de las mismas era Lexi-Interact el porcentaje ascendía al 72,1% de las cuales el 60% fueron de tipo C, el 22% de tipo D y el 8% de tipo X. Mientras que con el programa Medi-Interact fueron del 67,9% de las cuales el 57% fueron moderadas y el 21% graves.
3. Los procesos de biotransformación relacionados con el citocromo P450 suelen ser los más frecuentemente implicados en la producción de interacciones medicamentosas. Por otro lado estas van a ser más frecuentes en aquellos fármacos que presentan más de un mecanismo de producción de las mismas, lo que aumenta la probabilidad de reacción con otro principio activo. Además, el hecho de que el uso de ciertos fármacos este muy extendido también aumenta el riesgo de las mismas.
4. Los factores predictores del riesgo de presentar interacciones farmacológicas son:
  - Edad mayor de 75 años
  - Más de 5 diagnósticos concomitantes
  - Tratamientos con más de 7 fármacos
  - Patología asociada de origen cardiovascular

5. Las bases de datos disponibles en el momento actual son muy variables, en nuestro estudio fueron utilizados dos registros diferentes que mostraron un índice de concordancia moderado.

6. A la hora de valorar el riesgo de reingreso hospitalario secundario a interacciones medicamentosas, es más útil el uso de Medi-Interact ya que describe interacciones con una mayor repercusión clínica.

## **SUMMARY**

## Introduction

Internal Medicine involves the integral assessment of patients, with the capacity to adapt to the different healthcare circumstances that develop over the years. According to different studies, the average age of the patients attended by internists is about 70 years, with a similar proportion of males and females. In recent years there have been changes in the profile of the patients seen in the different Departments of Internal Medicine, particularly as regards their mean age, which has clearly increased over the last 20 years. This may be influenced by the increase in mean population age in our setting. In effect, in 1981 people over 80 years of age accounted for 1.9% of the population, versus 4% in 2006 - this representing a 2.5% increase.

Among the patients attended in the Departments of Internal Medicine, adverse drug reactions (ADRs) are an increasingly common cause of admission. Seven percent of the serious reactions related to prescribed treatments occurring in hospital are attributable to drug interactions. The probability of such reactions is directly related to the number of drugs used, with a prevalence of 3-5% in patients receiving fewer than 5 drugs, versus up to 20% among those prescribed between 10-20 drug substances.

Drug interactions are defined as the quantitative or qualitative changes in drug effects caused by the simultaneous administration of another drug substance. Drug interactions therefore can be unidirectional or bidirectional. Likewise, interactions can occur at different points of drug metabolism and involve different mechanisms, whether pharmaceutical, pharmacodynamic or pharmacokinetic. Such interactions can account for 1% of all hospital admissions, and 2% of all patients admitted due to acute disease processes may experience adverse reactions secondary to drug interactions.

A number of databases are available in our setting for the detection of drug interactions, and attempts have been made to establish a series of quality criteria to ensure the adequate evaluation of such interactions. Two databases have been used in our study: Lexi-Interact (LI) and Medi-Interact (MI), for assessment of the interactions occurring in the target population.

## **Hypotheses and objectives**

We assumed that the profile of the patients admitted to the Departments of Internal Medicine (advanced age, multiple disease conditions and multiple drug use) make them more susceptible to drug interactions.

An evaluation was made of the usefulness of the existing databases in identifying drug interactions, and of the level of concordance among them.

Definition of the demographic parameters associated to drug interactions, together with adequate use of the existing databases, would allow us to minimize the risk of adverse reactions resulting from drug interactions.

We likewise investigated whether drug interactions may be related to an increased frequency of readmissions among such patients.

## **Material and methods**

A retrospective study was made in San Carlos Clinic Hospital (Spain), based on a review of the discharge reports of the Department of Internal Medicine corresponding to the year 2009. We randomly selected 300 discharge reports using the SPSS version 15.0 statistical package for  $p < 0.001$ . The analysed variables were patient gender, age, the main diagnosis at discharge and the associated secondary diagnoses described in the form of diagnosis-related groups (DRGs), as well as the drugs prescribed at discharge. The presence or absence of drug interactions in the reviewed treatments was assessed using the available online databases (Medinteract.net and Lexi-interact). Lastly, an analysis was made of the readmission of those patients presenting some type of drug interaction.

## **Results**

The mean patient age in our series was 72.42 years, with a predominance of males. Similar results can be found in the literature, with ages ranging from 69-79.9 years, depending on the source (3, 5, 19). In coincidence with the observations of Zambrana (21) and Delgado-Morales (18), respiratory disorders were the most frequent type of disease. This is possibly due to a greater tendency towards hospital admission among males, since both chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia were more frequent

among men. Heart disease in turn was the most common secondary diagnosis, in the same way as in other studies. The mean number of diagnoses at discharge was 7, which is greater than the average recorded by Zambrana (21) – perhaps because our population was comparatively older, with a median of 6 prescribed drugs reflected the discharge report and a mean duration of stay of 10 days. The mortality rate in our study was 11.85%, which is higher than that considered admissible by the Spanish National Health System (SNS) (4%) (24). Heart failure was the leading cause of death. Globally, 37.84% of the patients that died had some associated primary malignancy.

The LI revealed interactions in 72.1% of the patients versus in 67.9% in the case of MI, and 62% globally. These figures are all higher than the incidence recorded by Iniesta-Navalón (41.6%), which in turn was more consistent with the data published by a European multicentre study (46%) (28). At least one drug interaction was detected in 220 of the 305 analysed episodes according to the LI and in 207 episodes in the case of MI. Proton pump inhibitors were the main causal drug substances (177/305 episodes). Differences were observed with respect to other studies, possibly because of a more widespread use of such medications in our population and the existence of methodological differences that make comparisons difficult. In terms of severity, the most frequent interactions according to LI corresponded to type C, versus moderate interactions in the case of MI. This is in agreement with the findings in the literature. In effect, Galindo-Ocaña, Otero-López or Bertoli describe a greater frequency of interactions that can be classified as mild (16, 32, 19), possibly due in part to the fact that less attention is paid to alterations of lesser clinical relevance. No relationship was observed between patient gender and the number of interactions identified according to LI, though in contrast MI documented a significant correlation to the male gender. Patient age and the number of drugs prescribed were related to an increase in the number of interactions according to both databases. Both LI and MI documented an increase in the risk of interactions with increasing patient comorbidity - the latter being defined as more than 5 associated diagnoses at discharge. The level of concordance between the two databases was moderate both globally and as assessed according to patient gender or age.

Hospital readmission three months after discharge was recorded in 52 of the analysed episodes (mean incidence 17.16%), with a median time between readmissions of 38 days. In comparison, the literature describes readmission rates of 16-34% (34). This variability can be explained by the broad time periods involved in the different studies.

Readmission was not correlated to either the duration of prior stay or patient age. Likewise, no increased probability of readmission after three months was observed when interactions were detected according to LI. In contrast, MI documented an increased tendency towards readmission considered globally during our study period and in the three months after discharge overall, in the case of males, and in patients between 66-79 years of age.

## Conclusions

1. Our patients are representative of the general population in terms of their demographic characteristics (gender, age and reason for admission). The results obtained therefore can be extrapolated to the rest of patients.

2. Drug interactions were globally observed in 62% of the analysed episodes. When using Lexi-Interact to detect interactions, the percentage was found to be 72.1%, of which 60% corresponded to type C, 22% to type D and 8% to type X. In comparison, when using Medi-Interact, the percentage of interactions was 67.9%, of which 57% were moderate and 21% severe.

3. Biotransformation processes mediated by the cytochrome P450 system tend to be the most commonly involved mechanism in drug interactions. On the other hand, interactions are more frequent in the case of drugs with more than one causal mechanism – this increasing the probability of interaction with other drug substances. Furthermore, the fact that some drugs are very widely used also contributes to increase the risk of interactions.

4. The factors predicting drug interaction risk are:

- Age over 75 years
- More than 5 concomitant diagnoses
- Treatments with more than 7 drugs
- Associated disorders of cardiovascular origin

5. The existing databases are very heterogeneous. Two different registries were used in our study, and we observed moderate concordance between them.

6. In evaluating the risk of hospital readmission secondary to drug interactions, Medi-Interact might be more useful, since it probably describes interactions of greater clinical repercussion.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1 Gómez J. La Medicina Interna: situación actual y nuevos horizontes. *An. Med. Interna* 2004; 21(6):301-305.

2 Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Altas atendidas en los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. Año 2009. Disponible en: [http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/ESCRI\\_2009.pdf](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/ESCRI_2009.pdf)

3 Barba Martín R et al. Análisis de 2 años de actividad de Medicina Interna en los hospitales del Sistema Nacional de Salud. *Rev Clin Esp.* 2009; 209(10):459-466

4 García-Morillo JS et al. Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin (Barc.)* 2005;125(1):5-9

5 Casademont J et al. La edad de los pacientes atendidos en los servicios de medicina interna en España: una perspectiva de 20 años. *Med Clin (Barc.)* 2012; 138(7):289-292

6 Otero MJ et al. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24(4):258-266. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/121/121v24n4a10017812pdf001.pdf>

7 Martín MT et al. Importancia de la patología secundaria a medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26 (5): 128-132. Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26\\_5\\_patsecundaria.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26_5_patsecundaria.pdf)

8 Manesse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:929-44

9 Manesse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:1141-52

10 Comet D et al. Interacciones farmacológicas en la prescripción crónica. *Aten Primaria.* 1997;20:71-4.

11 Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008

12 van Roon EN. et al. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005; 28(12): 1131-9.

13 Rodríguez-Terol A. et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp.* 2009; 33(3):134-46.

14 [http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n15\\_tribuna-Saladrigas.pdf](http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n15_tribuna-Saladrigas.pdf)

15 Juurlink DN et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA.* 2003; 289(13) : 1652-8

16 Galindo-Ocaña J et al. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2010;210(6):270-278 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256510001633#>

17 Ibáñez A. et al. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Far Hosp.* 2008; 32(2):63-00

18 López Vázquez et al. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna.* 2005; 22 (2):69-75

19 Bertoli R et al. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13043

20 Lázaro M et al. Nonagenarios en los servicios de Medicina Interna españoles. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(5):193-197

21 Zambrana-García JL et al. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2005;205(9):413-7

22 Delgado Morales et al. Estudio observacional de los pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2004; 1(21): 3-6. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n1/original1.pdf?origin=publication\\_detail](http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n1/original1.pdf?origin=publication_detail)

23 Medrano González et al. Comorbilidad, pluripatología, consumo de recursos y pronóstico de pacientes ingresados en una unidad de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2007; 24(11): 525-530

24 Sanclemente C et al. Mortalidad hospitalaria en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2004; 21(7): 317-321

25 Rayego Rodríguez et al. Mortalidad hospitalaria en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de primer nivel *An Med Interna*. 2006; 23 (9): 406-410

26 Garrido-Garrido EM et al. Estudio de pacientes polimedicados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Rev Calid Asist*. 2011; 26(2): 90-96

27 Velasco Sánchez V et al. Análisis de las interacciones medicamentosas en población extrahospitalaria mayor de 65 años. *Semergen*. 2011;37(5):233-237

28 Iniesta-Navalón C et al. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211(7):344-351

29 Tomás Vecina S. Farmacología de los antiulcerosos. *Emergencias*. 2002;14:S2-S13 Disponible en: [http://200.48.16.138/media/1360965937gastrine\\_S2\\_S13.pdf](http://200.48.16.138/media/1360965937gastrine_S2_S13.pdf)

30 Visto en Lexi-Comp el 08 de marzo de 2014: <http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp>

31 Orellana B, Guadarjo V. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile*. 2004; 132 (1): 85-94

32 Otero López et al. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clín Esp* 1999; 199:796-805

33 Calvet A et al. Interacciones farmacológicas en tratamientos crónicos : medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural. Aten Primaria. 2001 ;27 :33-37

34 Alonso Martínez JL et al. Reingreso hospitalario en Medicina Interna. An Med Interna. 2001; 18(5): 248-254

35 García Ortega et al. Tasa de reingresos de un hospital comarcal. Rev Esp Salud Pública. 1998; 72: 103-110