



EDITORIAL

Interacciones farmacológicas: un reto profesional

L. Girona Brumós, J. C. Juárez Giménez y P. Lalueza Broto

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La misión principal de los farmacéuticos de hospital es aportar conocimientos y aptitudes para optimizar el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes, tanto si están ingresados como si se tratan a nivel domiciliario. En ambos casos, podemos encontrarnos con profesionales altamente cualificados y con medicamentos innovadores, o novedosos, de los que podrían desconocerse algunos datos de su perfil de seguridad. Esto, junto con la complejidad de muchas de las patologías tratadas, la existencia de pacientes frágiles y la necesidad de asociar fármacos con los que pueden alterarse los efectos terapéuticos o de seguridad, nos obliga a aportar la información necesaria para conocer los beneficios y riesgos de los tratamientos a utilizar.

La integración del farmacéutico en las diferentes áreas especializadas permite conocer de cerca las oportunidades de mejora terapéutica y entre ellas, una de las más importantes es la relacionada con las interacciones farmacológicas (IF). Los farmacéuticos nos encontramos en una posición privilegiada para aportar recomendaciones sobre el manejo de las IF. El conocimiento de las bases farmacológicas y la necesidad de disponer de información actualizada y contrastada para evitar, minimizar o tratar los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos pueda causar en los pacientes, es una de las áreas de conocimiento en las que somos necesarios y podemos ser muy eficaces.

En este complejo escenario hay dos grandes actores, el fármaco y el paciente. Para el primero, hay elementos clave en la evaluación de las posibles IF como son las características farmacocinéticas y el perfil de toxicidad, que nos ayudan a conocer y anticiparnos a los posibles riesgos que afectan al gran protagonista, el paciente. Las consecuencias de las IF suelen ser una disminución o un

aumento de su acción farmacológica, es decir, una pérdida de efectividad o un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos que, en ocasiones extremas, pueden ser fatales para el paciente, tanto por fracaso terapéutico como por toxicidad. En algunos casos pueden ser beneficiosas y se integran en la práctica clínica habitual.

Las IF se producen, en general, por dos mecanismos diferentes, clasificándose en farmacodinámicas y en farmacocinéticas. Las primeras se basan según la influencia que tiene uno o varios fármacos sobre el efecto de otro u otros en los receptores u órganos en los que actúan. Las segundas se deben a la influencia que tiene un fármaco sobre la farmacocinética de otro en el organismo, alterando la absorción, distribución, metabolismo o excreción. En ocasiones pueden coincidir ambos mecanismos, farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Las farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los efectos de los medicamentos, tanto terapéuticos como adversos y suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico. Podríamos decir que es como una sobredosificación. De las farmacocinéticas el proceso que tiene un papel más importante es el metabolismo. Los potentes inductores o inhibidores enzimáticos van a ser los responsables de que se produzca la interacción, son los "fármacos precipitantes". Los que tienen un estrecho margen terapéutico y/o los que son sustratos altamente sensibles a la metabolización, son los "fármacos objetos" de interacción. En estos casos, la monitorización terapéutica puede ser la solución para asegurarnos de que nos encontramos dentro de los márgenes terapéuticos y de seguridad.

Pero no toda la variabilidad en la respuesta farmacológica la causa la inhibición y la inducción farmacocinética, en ocasiones las alteraciones genéticas pueden con-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgironab@gmail.com (L. Girona Brumós)

tribuir a que se produzcan IF. La variabilidad genética, también denominada polimorfismo, asociada en parte con las diferencias étnicas, explica la adaptabilidad del organismo para metabolizar las sustancias del entorno. Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El más frecuente se denomina "tipo salvaje" (*wild type*). Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un metabolizador lento, con menos capacidad para biotransformar los sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extras de los alelos, nos encontramos ante metabolizadores rápidos o ultrarrápidos, según el grado de variabilidad. Esto explica la amplia variabilidad observada y que sólo se observen resultados adversos en una pequeña población.

También es importante conocer los factores de riesgo que favorecen que una determinada interacción potencial se manifieste clínicamente, con objeto de reducir la probabilidad de aparición y/o gravedad del cuadro clínico. Por ejemplo, como factores de riesgo cardíaco por prolongación del segmento QT se citan: género femenino, enfermedad cardíaca previa, bradicardia, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), hipotiroidismo y edad avanzada^{1,2}. Si fuera imprescindible esta asociación, debería asegurarse una correcta fórmula electrolítica, evitar dosis altas de los fármacos que puedan causar la interacción y realizar electrocardiograma de control.

En la actualidad nadie, con conocimientos farmacológicos y responsabilidad profesional, duda del papel fundamental que tiene el conocimiento y manejo de las IF. Pero sin embargo, aún hoy, existen dificultades para acceder a un conocimiento completo de las IF, en parte por la falta de datos bibliográficos. Recogiendo esta inquietud, en octubre de 2009, en la sede de la Farmacopea de Estados Unidos, se realizó una conferencia nacional en la que participaron profesionales, agencias sanitarias, incluida la FDA, proveedores y editores con el fin de mejorar la evidencia de las IF, así como su evaluación e integración en los Sistemas de Soporte para la Decisión Clínica (SSDC). Recomendaron que se realizaran estudios bien diseñados con el fin de determinar la incidencia, resultados y factores de riesgo de los pacientes en las publicaciones de las IF; que se utilizaran procedimientos transparentes y sistemáticos para evaluar la evidencia de las IF con objeto de establecer la gravedad y los riesgos de las IF y mejorar la integración de la evidencia en los SSDC³.

Frente a esta situación, expertos como Cozza y cols.⁴ dan una serie de recomendaciones para el manejo de las IF, como: evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los enzimas metabolizadores, prescribir fármacos que se eliminen por varias vías

metabólicas o que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce y controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción farmacocinética, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el periodo en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

En este escenario, es importante que los farmacéuticos de hospital evalúen las alertas de las IF y tengan conocimientos básicos sobre estos eventos. Deben conocer los mecanismos de la interacción, los riesgos para los pacientes, los sistemas de eliminación de los fármacos, los inductores e inhibidores enzimáticos más significativos, así como los fármacos de estrecho margen terapéutico.

Cabe destacar la complejidad terapéutica actual y la dificultad de conocer por nuestros propios medios las IF potenciales y descritas. Pero, gracias a las nuevas tecnologías de la información han adquirido un gran protagonismo las bases de datos, que gracias a su integración en los SSDC permiten detectarlas antes de que se produzcan, o bien establecer mecanismos de control para que, si se producen, el riesgo para el paciente sea mínimo. Estos sistemas deberían limitarse a detectar solo las IF que puedan causar daño al paciente y evitar la llamada "fatiga de alertas", que ocurre cuando los profesionales sanitarios reciben un número elevado de alertas, incluyendo aquellas que son triviales o inapropiadas para sus pacientes. En este sentido, es importante que como expertos en esta área de conocimiento, seamos capaces de seleccionar la base de datos de IF más adecuada y contribuir a la implementación de SSDC óptimos, con una catalogación de IF adecuada a la práctica clínica asistencial, lejos de la teorización y con la mínima posibilidad de generar las falsas alertas descritas anteriormente.

Este proceso no es simple pero es nuestra obligación el "hacerlo simple", para evitar riesgos y para que los pacientes se beneficien de una terapia farmacológica eficaz y segura. Además, debemos generar una "cultura de interacciones" que sensibilice a todos los actores del proceso terapéutico en su justa medida.

Y finalmente acabar con una reflexión: ¿Qué actitud tomar ante la incertidumbre? Horn y Hasten, reconocidos expertos del tema, retoman una historia del matemático William K. Clifford que en 1877 escribió un ensayo llamado "*The Ethics of Belief*". Relata la hipotética historia del propietario de un barco que, aunque viejo y decrépito, seguía activo. Las reparaciones eran costosas y aunque sabía que no era correcto, decidió hacer el viaje con pasajeros sin reparar el barco. Poco a poco él mismo se iba convenciendo de que no pasaría nada, ya había hecho muchos viajes. Así, hizo el viaje y no paso nada. Clifford propone una pregunta: ¿qué ocurre si el barco hace ese viaje, y otros, y no pasa nada? ¿Deja de ser culpable el propietario del barco? No, ni un ápice, dice Clifford, ya que una decisión es correcta o equivocada según se base o no en la evidencia disponible en el momento

en que se toma la decisión⁵. La misma actitud deberíamos tener ante una posible IF. Si hay riesgo de interacción debemos tomar las precauciones necesarias para detectarlas, prevenirlas o evitarlas.

Bibliografía

1. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;111:171-6.
2. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions and QT interval prolongation. *Pharmacy Times*. December 2004;66
3. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for Generating, Evaluating, an Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy* 2012;32(4):304-13.
4. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica*. Ars Medica. Barcelona 2006. 410-5.
5. Horn JR, Hansten P. Drug Interactions: Interaction Decisions: Using Evidence to Weigh Risks. Disponible en: <http://www.pharmacy-times.com/issue/pharmacy/2009/2009-01/2009-01-9970> (consultado el 16 de octubre de 2010).