



Prescripción inapropiada en adultos mayores: revisión de la literatura y alertas de seguridad

Dolores Mino-León,^a
María Eugenia Galván-Plata,^b
Juan Carlos Anda-Garay,^c
Maura Estela Noyola-García,^c Davis Cooper^d

Inappropriate prescribing in older adults: Critical review of the literature and safety alerts

Background: Prescribing errors are a risk factor for patients to present adverse events and a strategy that has been incorporated into medical care to reduce them is the use of computer tools. The objective was to obtain the scientific basis for the development of prescribing error alerts for four chronic diseases with a higher prevalence in population ≥ 65 years.

Methods: We reviewed the literature from 2010 to 2015 to obtain information about adverse events and adverse drug reactions associated with the use of drugs for the treatment of diabetes mellitus type 2 (DM2), hypertension, osteoarticular diseases (OD) and depression; the review included these databases: PubMed, OVID, Cochrane Library, LILACS, MEDES, Portal Mayores and SIETES. A group of physicians reviewed and analyzed the papers that were identified and in a meeting they developed the alerts for the treatments used in the included diseases.

Results: We obtained 76 papers, out of which 47 were analyzed by the group of physicians, who eliminated 18. With the remaining 29 were integrated 55 alerts: five for DM2, 16 for hypertension, 15 for OD and 19 for depression.

Conclusion: The safety alerts that were developed mainly were drug-drug interactions and adverse reactions.

Introducción: los errores de prescripción son un factor de riesgo para que los pacientes presenten eventos adversos; una estrategia que se ha incorporado a la atención médica para disminuirlos es el uso de herramientas informáticas. El objetivo fue obtener el fundamento científico que sustente la elaboración de alertas de errores de prescripción para cuatro padecimientos de mayor prevalencia en población ≥ 65 años.

Métodos: se revisó la literatura del 2010 al 2015 para obtener información de eventos adversos o reacciones ligadas al uso de fármacos empleados en diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad osteoarticular (EO) y depresión; la revisión incluyó las bases de datos PubMed, OVID, Cochrane Library, LILACS, MEDES, Portal Mayores y SIETES. Se integró un grupo de médicos que analizaron los artículos y elaboraron las alertas de los medicamentos involucrados en los tratamientos de las enfermedades incluidas.

Resultados: se obtuvieron 76 artículos *in extenso*, de los cuales 47 fueron analizados por el grupo de médicos, quienes eliminaron 18 artículos. De los 29 restantes, se integraron 55 alertas: 5 de DM, 16 de HAS, 15 de EO y 19 de depresión.

Conclusión: las alertas principalmente fueron interacciones fármaco-fármaco confirmadas y reacciones adversas.

Keywords

Elderly
Security measures
Drug utilization
Primary health care

Palabras clave

Adulto mayor
Medidas de seguridad
Utilización de medicamentos
Atención primaria de salud

^aUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Coordinación de Investigación en Salud

^bCoordinación de Investigación en Salud

^cServicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades

^dServicio de Psiquiatría, Hospital de Especialidades

Comunicación con: Dolores Mino-León

Teléfono: 56 276900, extensión 21368

Correo electrónico: minod_mx@yahoo.com

Un aspecto importante de una prescripción es la elección de un “tratamiento apropiado”, el cual se refiere al otorgamiento de un manejo que responda a las necesidades clínicas del paciente. Para lograrlo, es necesario identificar correctamente el problema del paciente (diagnóstico), definir el tratamiento más eficaz y seguro, seleccionar medicamentos apropiados en dosis, intervalo y duración, otorgar información al paciente para favorecer un adecuado cumplimiento terapéutico y planear la evaluación de la respuesta al tratamiento.^{1,2}

Sin embargo, cuando esto no sucede, el uso inadecuado de medicamentos se puede reflejar en aumento de la morbilidad, elevación en la frecuencia de efectos indeseados (reacciones adversas y aumento de la resistencia a los medicamentos), desperdicio de recursos y aumento de costos, además de que a nivel social se puede manifestar como una sobredemanda de medicamentos por parte del paciente.^{3,4} Para evitar esta situación se han propuesto diferentes estrategias, pero, a pesar de la implementación de estas, los errores de prescripción siguen siendo frecuentes y representan un elevado costo, lo que ha originado que algunos países integren farmacólogos clínicos o farmacéuticos en los equipos de salud con la finalidad de mejorar este proceso de atención.^{5,6} Otra estrategia que se ha incorporado al ámbito de la atención médica es la integración de herramientas informáticas. La evaluación de estas en el ámbito hospitalario ha demostrado un beneficio para el paciente en términos de seguridad y para los sistemas de salud una disminución en el costo de la atención médica.⁷ Sin embargo, la evaluación de estas tecnologías en los pacientes ambulatorios ha sido poco estudiada y se ha descrito que estos tipos de herramientas informáticas deben incluir un soporte de decisión, ya que de lo contrario no se logra disminuir la tasa de eventos adversos por medicamentos, sino únicamente hacer legibles las prescripciones.^{8,9} Otro aspecto relevante que hay que considerar se relaciona con el grado de aceptación de las alertas por parte del médico. En este punto, en la literatura se menciona que hasta un 90% de las alertas por interacciones farmacológicas (IF) y alergias no son tomadas en consideración por el médico, por lo que el impacto de estos sistemas ha sido bajo,¹⁰ lo cual también se asocia con el fenómeno denominado “fatiga de alertas”, que significa que se genera un exceso de falsos positivos. Este fenómeno significa que existe una pobre relación “señal/ruido”, que en el caso de las IF se encamina al hecho de que las que son clínicamente relevantes como las menos importantes sean sistemáticamente ignoradas por los prescriptores. Esto ha llevado, en algunos casos, a desarrollar herramientas informáticas que cumplan con las necesidades detectadas en un ámbito en particular.^{8,10} Por ejemplo, los resultados de un estudio en el cual se desarrolló una

herramienta informática específicamente para adultos mayores (≥ 65 años) se observó que la implementación del sistema informático más la participación de un farmacéutico y del médico mejoran los patrones de prescripción y la calidad de la atención.¹¹ Se ha propuesto que es necesario planear y diseñar sistemas de soporte para la decisión clínica en los que exista un balance entre la utilidad de la alerta y el riesgo de incurrir en proporcionar “alertas de más” (*overalerting*); un estudio que se realizó para mejorar la aceptación de los médicos a las alertas de medicamentos se estructuró únicamente con base en problemas graves y su ámbito de aplicación fue la atención primaria; los resultados fueron satisfactorios, ya que se obtuvo un 67% de aceptación de las alertas.¹²

En México, los datos del censo 2010 revelaron que la población de adultos mayores era de 7.1 millones de personas mayores de 65 años y las estimaciones para el año 2020 dicen que esta población aumentará a 9.8 millones y para el año 2050 su número ascenderá a 23.1 millones.¹³ Por otro lado, se ha descrito que las enfermedades con mayor prevalencia en este grupo de edad son de tipo crónico (diabetes mellitus tipo 2 [DM2], hipertensión arterial sistémica [HAS], cáncer [Ca], artritis, osteoporosis, depresión y demencia).¹⁴ Estudios realizados en México han reportado un 20% de errores de prescripción en población adulta¹⁵ y en adultos mayores se ha reportado una prescripción inapropiada hasta en el 55% de los casos analizados.¹⁶

Por lo tanto, el objetivo del estudio fue obtener el fundamento científico y la elaboración de alertas de errores de prescripción para HAS, DM2, enfermedad oatoarticular (EO) y depresión, las cuales son enfermedades de elevada prevalencia en población de 65 años o más.

Métodos

Se hizo una revisión de la literatura de enero de 2010 a diciembre del 2015, la cual incluyó las bases de datos PubMed, OVID, Cochrane Library, LILACS (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), MEDES (Medicina en Español), Portal Mayores y SIETES (Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud). Las palabras clave que se emplearon fueron *envejecimiento o vejez* combinadas con *utilización de antihipertensivos, antidiabéticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos, eventos adversos, reacciones adversas e interacciones farmacológicas*. También se buscó que los estudios fueran ensayos clínicos fase IV. Posteriormente se elaboró una ficha bibliográfica para cada uno de los artículos identificados. Esta incluyó título del artículo, autores, nombre de la revista, volumen y año,

metodología, resultados, propuestas y conclusiones. Los documentos fueron revisados por un investigador (MLD) que verificó que el artículo identificado describiera en sus resultados datos de reacciones adversas o eventos adversos relacionados con medicamentos para las enfermedades incluidas. De forma simultánea se integró un grupo con cuatro médicos internistas y un médico psiquiatra, todos con conocimientos de revisión crítica de la literatura y de metodología en investigación clínica. A ellos se les capacitó para que realizaran la revisión y el análisis de forma independiente de cada uno de los artículos *in extenso* que habían cumplido con el criterio de describir en sus resultados eventos adversos o reacciones adversas. Para realizar esta actividad cada uno de los médicos completó una tabla que tenía que incluir referencia, justificación y objetivo, conclusión y la alerta que había identificado; el último paso consistió en llevar a cabo una reunión en la cual se realizó la discusión de cada uno de los artículos (previamente revisados) y de forma grupal se elaboraron las alertas que debían ser seleccionadas por su impacto negativo grave en el paciente. La información se integró en una tabla.

Resultados

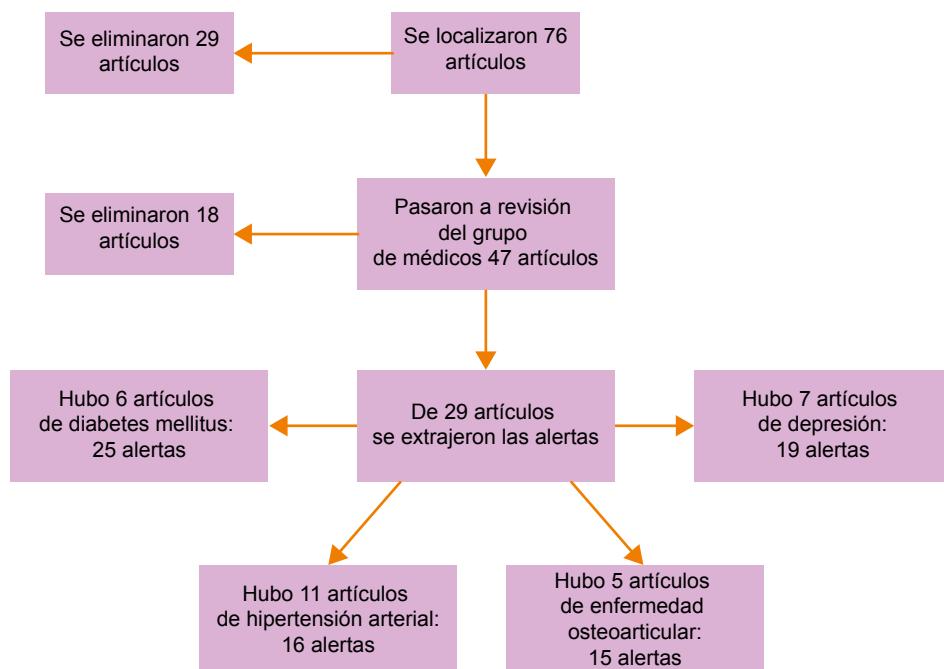
Con la revisión se obtuvieron 76 artículos *in extenso*. Después de la revisión de las fichas bibliográficas se eliminaron 29 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. Los 47 artículos restantes fueron revi-

sados por el grupo de médicos; sin embargo, durante las rondas de discusión y de manera consensuada se eliminaron 18 artículos como consecuencia de su escasa calidad metodológica, carencia de resultados concluyentes o por no reportar información relacionada con el objetivo. Finalmente, para la elaboración de las alertas se analizaron 29 artículos, de los cuales se redactaron 55 alertas (figura 1).

Tres de las cinco alertas relacionadas con DM2 se debieron a interacciones fármaco-fármaco (IFF) e involvieron la combinación de glibenclamida-topiramato; sulfonilureas-trimetroprim/sulfametoxazol; duloxetina-metoclopramida, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la recaptura de serotonina, ciprofloxacina, anticoagulantes o antiagregantes y los AINE; otra alerta se debió a que las sulfonilureas tienen mayor riesgo de ocasionar hipoglucemia en adultos mayores; la última correspondió al riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con los inhibidores de la 4 dipeptidil-peptidasa (cuadro I).¹⁷⁻²²

Con los resultados de los once artículos de HAS se integraron 16 alertas, de las cuales 14 (90%) se relacionaron con IFF que involvieron a los grupos terapéuticos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA 2) con diuréticos ahorreadores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno y espplerenona); digoxina y furosemida con hidroclorotiazida; estatinas con algunos bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem, amlodipino y felodipino); clopidogrel con enalapril, ramipril, perin-

Figura 1 Esquema de revisión de la literatura



dopril y trandolapril; IECA y ARA 2 con trimetoprim/sulfametoaxazol (TMP/SMX) o ciprofloxacino; IECA y ARA 2 con AINE; otra alerta correspondió a una interacción fármaco enfermedad (IFE) y una más fue de seguridad (cuadro II).²³⁻³³

Para la enfermedad osteoarticular se localizaron cinco artículos y de estos se identificaron 15 alertas, las cuales tuvieron que ver con AINE. Aquí se refleja la importancia de emplear este tipo de medicamentos por períodos cortos y en dosis mínimas eficaces, además de evitar su uso en pacientes con deterioro de la función renal o con factores de riesgo para infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y con factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular. También se deben evitar IFF, como el caso del uso de IECA combinados con diuréticos tiazídicos y AINE, o ARA 2 con AINE, pues en ambas combinaciones es necesario ajustar las dosis del antihipertensivo y vigilar las cifras de la presión arterial; asimismo, se debe evitar el uso de AINE con espironolactona, AINE con ácido acetilsalicílico, AINE con warfarina y AINE con corticoides, ya que estas combinaciones incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal (cuadro III).³⁴⁻³⁹

En el caso de depresión se localizaron seis artículos y se integraron 19 alertas, las cuales correspondieron principalmente a IFF e involucraron principalmente antidepresivos de los grupos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, así como tricíclicos con warfarina, AINE y tramadol, o bien la combinación de vortioxetina con bupropión o rimfampicina (en el primer caso se incrementa la concentración de vortioxetina y en el segundo se reduce) (cuadro IV).⁴⁰⁻⁴⁵

Discusión

Es importante considerar que la prescripción es un componente de la calidad de atención que brindan los servicios de salud a los pacientes y la optimización de estos recursos se convierte en una prioridad de salud pública a nivel mundial.⁴⁶ Por lo anterior, se requiere garantizar que la prescripción sea apropiada, lo que además de hacer más eficiente la atención médica incrementa las probabilidades de obtener mejores resultados en salud. En la literatura se menciona que más del 50% de los adultos mayores padecen tres o más enfermedades crónicas, con un patrón heterogéneo de severidad y con resultados en salud distintos (muerte, discapacidad y mala calidad de vida). Estas características hacen que el tratamiento farmacológico en estos pacientes sea más complicado, lo que se suma al hecho de que no existe suficiente evidencia científica relacionada con la eficacia, la seguridad y el

uso concomitante de medicamentos, debido a que esta información se obtiene de los ensayos clínicos fase III y los adultos mayores con multimorbilidad frecuentemente son excluidos de este tipo de investigación; además, esto puede propiciar el uso de polimedición, lo cual puede agravar su condición de salud y su calidad de vida, y favorecer la prescripción de esquemas de tratamientos complejos que conlleven a un mayor riesgo de presentar reacciones adversas como caídas, hemorragia gastrointestinal, deterioro cognitivo etcétera.⁴⁷⁻⁴⁹ Este estudio intentó eliminar este problema al analizar ensayos clínicos fase IV (farmacopépidemiológicos), los cuales incluyeron en términos generales muestras que incluían de miles a millones de pacientes y en condiciones habituales de la práctica clínica, es decir, pacientes con multimorbilidad y polimedición.

Por otro lado, diversos estudios realizados en México han descrito el problema de los errores de prescripción como un factor de riesgo en pacientes ambulatorios y hospitalizados, lo que se agrava con la edad debido al número de padecimientos y fármacos que se emplean en esta población, así como a su bajo nivel de detección y a la falta de apoyo de un profesional de la salud, como el farmacéutico dentro del equipo de atención, o bien a la falta del empleo de programas informáticos que envíen señales de alerta al prescriptor, a fin de que se evite la entrega de una prescripción incorrecta.⁵¹⁻⁵² Por ejemplo los resultados de un estudio realizado en un ambiente hospitalario reportaron que el 63% de los casos analizados tuvieron como problemas de prescripción potenciales interacciones fármaco-fármaco (pIFF) y el 33.5% de las pIFF fueron de gravedad mayor y específicamente en el caso de los adultos mayores de 65 años, el 37% recibió prescripciones con una pIFF, 13.5% con dos pIFF y 12.5% con tres o más pIFF.⁵³ En este sentido, los resultados de los ensayos clínicos fase IV tienen como cualidad reflejar el comportamiento de los fármacos en su ámbito de aplicación real, estimar medidas de riesgo y detectar IFF y no pIFF, característica que, consideramos, evitará que se desarrolle una herramienta informática que presente el fenómeno de *overalerting*, así como el fenómeno denominado “fatiga de alertas”, ya que ambas condiciones afectan negativamente la eficiencia de las herramientas informáticas.

Otro resultado del estudio fue que la información analizada permitió incluir sugerencias para el prescriptor en prácticamente el total de alertas. Esas sugerencias se elaboraron con el fin de proporcionar un soporte para realizar acciones específicas que tengan un impacto favorable en el paciente, aspecto que se ha comentado como una carencia de algunas herramientas informáticas y que ha dado como consecuencia un menor impacto de estas.

Conclusión

La mayor proporción de alertas elaboradas para pacientes mayores de 65 años fueron IFF corroboradas y reacciones adversas a medicamentos, información sólida que puede ser el contenido de una herramienta informática.

Agradecimientos

Agradecemos a Eduardo Amilkar Valle-Álvarez y

Abdias Ambrosio-Palma por su ayuda para realizar parte de la revisión de la literatura. También le damos gracias al Instituto Nacional de Geriatría, de la Secretaría de Salud, por la subvención otorgada para realizar este estudio.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Laing R, Hogerzeil H, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan*. 2001;16(1):13-20.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Uso racional de medicamentos. Informe de la conferencia de expertos, Nairobi, 1985. Ginebra: OMS; 1986. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21286es/> [Consultado el 13 de febrero de 2016].
3. Promoting rational drug use Course (Draft). International Network for Rational Use of Drugs (INRUD); 1996.
4. Ramos G, Olivares G. Uso racional de medicamentos: una tarea de todos. Santiago de Chile: Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, Gobierno de Chile; 2010. Disponible en: <http://docplayer.es/46731-Uso-racional-de-medicamentos-una-tarea-de-todos.html> [Consultado el 13 de febrero de 2016].
5. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaico HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267-70.
6. Ellis SL, Carter BL, Malone DC, Billups SJ, Okano GJ, Valuck RJ, et al. Clinical and economic impact of ambulatory care clinical pharmacists in management of dyslipidemia in older adults: The IMPROVE study. *Pharmacotherapy*. 2000;20(12):1508-16.
7. Weingart S, Simchowitz B, Padolsky H, Isaac T, Serger A, Massagli M, et al. An empirical model to estimate the potential impact of medication safety alerts on patient safety, health care utilization, and cost in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1465-73.
8. Peral-Aguirretoia P, Lertxundi-Etxebarria U, Martínez-Bengoechea MJ, Mora-Atorrasagasti O, Franco-Lamela E, Gabilondo-Zelaia I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp*. 2007;31(2):93-100.
9. Weingart S, Toth M, Sands D, Aronson M, Davis R, Phillips R. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*. 2003;163(21):2625-31.
10. Isaac T, Weissman J, Davis R, Massagli M, Cyrulik A, Sands D, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):305-11.
11. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist and computer. *JAMA*. 1998;280(14):1249-52.
12. Shah N, Seger A, Seger D, Fiskio J, Kuperman G, Blumenfeld B, et al. Improving Acceptance of Computerized Prescribing Alerts in Ambulatory Care. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(1):5-11.
13. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Índices demográficos para adultos mayores. http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Aspectos_Generales_de_los_resultados_de_las_Proyecciones_de_Poblacion
14. World Health Organization (WHO). Active aging: a policy framework. Geneva: WHO; 2002.
15. Hinojosa-Amaya JM, Rodríguez-García FG, Yeverino-Castro SG, Sánchez-Cárdenas M, Villarreal-Alarcón MÁ, Galarza-Delgado DÁ. Medication errors: electronic vs. paper-based prescribing. Experience at a tertiary care university hospital. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(5):751-4.
16. Luna-Medina MA, Peralta-Pedrero ML, Pineda-Aquino V, Durán-Fernández YC, Avalos-Mejía A, Aguirre-García Mdel C. Inappropriate prescribing in older adults with chronic-degenerative disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(2):142-9.
17. Manitpitskul P, Curtin, Shalayda K, Wang S, Ford L, Heald DL. Open-Label Drug–Drug Interaction Study of the Steady-State Pharmacokinetics of Topiramate and Glyburide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investigig*. 2013;33(12):929-38.
18. Tan A, Holmes HM, Kuo YF, Raji MA, Goodwin JS. Co-administration of Co-trimoxazole with Sulfonylureas: Hypoglycemia Events and Pattern of Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(2):247-54.
19. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1605-12.
20. Shankar RR, Xu L, Golm GT, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, et al. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69(6):626-31.

21. Ellis JJ, Sadosky AB, Eyck LLT, Mudumby P, Capelleri JC, Ndehi L, et al. A retrospective, matched cohort study of potential drug-drug interaction prevalence and opioid utilization in a diabetic peripheral neuropathy population initiated on pregabalin or duloxetine. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:159. doi: 10.1186/s12913-015-0829-9.
22. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain Safety Announcement. USA: FDA; 08/28/2015. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>
23. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira-Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra-Júnior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(12):1667-76.
24. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA review of cardiovascular risks for diabetics taking hypertension drug olmesartan not conclusive; label updates required. USA: FDA; 24/06/2014. Disponible en <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402323.htm>
25. Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B. Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin-induced myopathy—a nationwide register study. *PLoS One.* 2013;8(8):e69545.
26. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf.* 2012 Feb;3(1):35-46.
27. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ.* 2011;183(3):303-7.
28. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA.* 2013;310(23):2544-53.
29. Kristensen KE, Zhu HJ, Wang X, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Rasmussen HB, et al. Clopidogrel bioactivation and risk of bleeding in patients cotreated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: a proof-of-concept study. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(6):713-22.
30. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ.* 2014;349:g6196. doi: 10.1136/bmj.g6196
31. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ.* 2011; 343:d5228. doi: 10.1136/bmj.d5228
32. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):364-77.
33. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(11):1533-40.
34. Moore N, Pollack C, Butkrait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75.
35. Fundació Institut Català de Farmacologia. Riesgos de los AINE en pacientes que reciben tratamiento anti-trombótico. *Butlletí Groc.* 2015;28(2):5-10. https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc_a2015m4-6v28n2iSPA.pdf
36. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM; SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther.* 2001;8(2):85-95.
37. Food and Drug Administration (FDA). FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Safety Announcement. USA: FDA; 07/09/2015. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453941.pdf>
38. Patanè M, Ciriaco M, Chimirri S, Ursini F, Naty S, Grembiale RD, et al. Interactions among Low Dose of Methotrexate and Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Adv Pharmacol Sci.* 2013; 2013:313858. doi: 10.1155/2013/313858.
39. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): e21447. doi: 10.1371/journal.pone.0021447
40. Yeung CK, Fujioka Y, Hachad H, Levy RH, Isoheranen N. Are Circulating metabolites important in drug-drug interactions? Quantitative analysis of risk prediction and inhibitory potency. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):105-13.
41. Bell JS, Heidi T, Taipale HT, Soini H, Pitkälä KH. Concomitant use of SSRIs, NSAIDs/Aspirin and gastroprotective drugs among residents of long-term care facilities. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):338-42.
42. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbørg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig.* 2013;33(10):727-36.
43. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: Is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants. *J Pharm Pract.* 2014;27(1):71-8.
44. Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotoninergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):767-75.
45. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measure and optimized? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.

46. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):1957-68.
47. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:51-62.
48. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ.* 2003;327(7419):837-42.
49. Mino-León D, Reyes-Morales H, Galván-Plata ME, Ponce-Monter H, Palma JA, Amato D et al. Drug treatment of hypertension: compliance and adverse reactions in a cohort of hypertensive patients in a primary care setting. *Rev Invest Clin.* 2007;59(1):8-14.
50. Castro-Ríos A, Reyes-Morales H, Pérez-Cuevas R. An evaluation of a continuing medical education program for primary care services in the prescription of hypoglycemic agents in diabetes mellitus type 2. *Salud Pública Mex.* 2008;50(suppl 4):s445-52.
51. Mino-León D, Reyes-Morales H, Jasso L, Doubova SV. Physicians and pharmacists: collaboration to improve the quality of prescriptions in primary care in Mexico. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(3):475-80.
52. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernández S, Reyes-Morales H. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados. *Rev Invest Clin.* 2011;63(2):932-54.

Cuadro I Alertas relacionadas con el tratamiento farmacológico para diabetes mellitus

Referencia	Alerta	Sugerencia(s)
Manitpisitkul P et al. (2013)	Cuando se coadministre glibenclamida con topiramato se debe ajustar la dosis de glibenclamida	En caso de necesitar el uso de topiramato se deberá ajustar la dosis de glibenclamida sin exceder de 20 mg por día Si es posible, se sugiere cambiar glibenclamida por metformina sin exceder la dosis máxima de 2 g por día, dividida en 2 o 3 tomas Evitar el uso de metformina si el valor de la creatinina excede 2.5 mg/dL Se contraindica su uso en caso de hepatopatía, falla cardiaca o falla renal
Tan A et al. (2015) Parekh TM, et al. (2014)	Evitar la coadministración de sulfonilureas (glibenclamida, clorpropamida, tolbutamida) con TMP/SMX porque aumenta el riesgo de hipoglucemia	Se sugiere para el tratamiento de infecciones de vías urinarias: cefalexina, amoxicilina, nitrofurantoína (en este caso se debe vigilar la función renal) Para infecciones de vías aéreas superiores se sugiere: cefalexina, amoxicilina, penicilina procáfmica En infecciones cutáneas: amoxicilina, cefuroxima, cefalexina En infecciones gastrointestinales: cefuroxima, cefalexina, amoxicilina. Para onicomicosis se debe evitar el uso de antimicóticos sistémicos y emplear una formulación tópica
Shankar RR et al. (2015)	Cuando se prescriban sulfonilureas se debe vigilar estrechamente al paciente por el riesgo de hipoglucemia	Se sugiere como opción de hipoglucemante oral metformina o glipizida Metformina: No exceder la dosis máxima de 2 g por día, dividida en 2 o 3 tomas Evitar el uso de metformina si el valor de la creatinina excede 2.5 mg/dL Se contraindica su uso en caso de hepatopatía, falla cardiaca o falla renal Glipizida: En caso de coadministrar algún IECA se debe vigilar al paciente porque aumenta el riesgo de hipoglucemia Se sugiere proporcionar información al paciente y al familiar sobre el riesgo de hipoglucemia y las acciones que debe realizar ante este evento adverso
Ellis JJ et al. (2015)	Evitar la duloxetina como primera opción de tratamiento farmacológico en neuropatía periférica por la elevada frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas	Inicialmente se debe controlar la glucemia del paciente y en caso de ser necesario emplear tratamiento farmacológico, se sugiere alguna de las siguientes opciones: Amitriptilina: A dosis de 25 mg por 8 horas y no superar 100 mg por día Este fármaco está contraindicado en pacientes con falla cardiaca, cardiopatía isquémica y retención urinaria Se debe vigilar la presencia de arritmias, hipotensión postural y constipación intestinal Duloxetina: A dosis de 60 mg por día en una sola toma No combinar con metoclopramida, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la recaptura de serotonina, ciprofloxacina, anticoagulantes, antiagregantes, ni con AINE Pregabalina A dosis de 50 mg cada 8 horas y no sobrepasar una dosis de 300 mg por día Los AINE disminuyen la eficacia de la pregabalina
FDA, Drug Safety Communication	Los inhibidores de la 4 dipeptidil-peptidasa (inhibidores DPP-4) (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina) pueden causar dolor articular que llega a ser incapacitante y a requerir hospitalización	Si se presenta dolor articular con el uso de este tipo de hipoglucemante (inhibidores DPP-4), se debe suspender el fármaco y se recomienda no administrar ningún analgésico de tipo AINE Considerar que la sintomatología puede continuar hasta más de un mes después de haber suspendido el inhibidor de la DPP-4 Se sugiere sustituir el hipoglucemante inhibidor de la DPP-4 por alguno de los siguientes medicamentos: Metformina No exceder la dosis máxima de 2 g por día, dividida en 2 o 3 tomas Evitar el uso de metformina si el valor de la creatinina excede 2.5 mg/dL Se contraindica su uso en caso de hepatopatía, falla cardiaca o falla renal Glipizida: En caso de coadministrar algún IECA se debe vigilar al paciente porque aumenta el riesgo de hipoglucemia Se sugiere proporcionar información al paciente y al familiar sobre el riesgo de hipoglucemia y las acciones que debe realizar ante este evento adverso

TMP/SMX = trimetoprim con sulfametoaxazol; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; AINE = antiinflamatorios no esteroideos

Cuadro II Alertas relacionadas con el tratamiento farmacológico para hipertensión arterial sistémica

Referencia	Alerta	Sugerencia(s)
Obreli-Neto PR et al. (2012) Hines LE et al. (2011)	Riesgo de hiperkalemia al combinar un IECA (captopril, enalapril, lisinopril) con diuréticos ahorreadores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno y espironerona) Riesgo de hiperkalemia al combinar un ARA 2 (losartan, valsartan y candesartan) con diuréticos ahorreadores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno y espironerona) Riesgo de hipokalemia al combinar digoxina con hidroclorotiazida Riesgo de hipokalemia al combinar furosemida con hidroclorotiazida	De ser necesaria esta combinación, debe evaluarse la función renal y los niveles séricos de potasio Durante su utilización hay que vigilar los niveles de potasio sérico De ser necesaria esta combinación, debe evaluarse la función renal y los niveles séricos de potasio Durante su utilización, vigilar los niveles de potasio sérico De ser necesario emplear esta combinación, deben vigilarse los niveles séricos de potasio antes y durante el tratamiento por riesgo de presentar arritmias cardíacas De ser necesario emplear esta combinación, deben vigilarse los niveles séricos de potasio antes y durante el tratamiento por riesgo de presentar arritmias cardíacas
FDA, Drug Safety Communication	El uso de olmesartán en dosis ≥ 40 mg por día en población diabética se asocia con riesgo cardiovascular	Debe valorarse la relación riesgo-beneficio, debido a que la evidencia actual es insuficiente
Settergren J et al. (2013) Ho CK et al. (2012)	La combinación de estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina) con verapamilo puede ocasionar miopatía e incluso rabdomiolisis La combinación de estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina) con diltiazem puede ocasionar miopatía e incluso rabdomiolisis La combinación de estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina) con amlodipino puede ocasionar miopatía e incluso rabdomiolisis La combinación de estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina) con felodipino puede ocasionar miopatía e incluso rabdomiolisis	En caso de emplearse esta combinación, debe evaluarse la función renal y durante el tratamiento se deben vigilar datos clínicos como dolor, debilidad, orina obscura y niveles séricos de CPK y de presentarse estos datos deberá suspenderse de inmediato el uso de ambos fármacos En caso de emplearse esta combinación, debe evaluarse la función renal y durante el tratamiento se deben vigilar datos clínicos como dolor, debilidad, orina obscura y niveles séricos de CPK y de presentarse estos datos deberán suspenderse de inmediato ambos fármacos En caso de emplearse esta combinación, debe evaluarse la función renal y durante el tratamiento se deben vigilar datos clínicos como dolor, debilidad, orina obscura y niveles séricos de CPK y de presentarse estos datos deberán suspenderse de inmediato ambos fármacos En caso de emplearse esta combinación, debe evaluarse la función renal y durante el tratamiento se deben vigilar datos clínicos como dolor, debilidad, orina obscura y niveles séricos de CPK y de presentarse estos datos deberán suspenderse de inmediato ambos fármacos
Wright AJ et al. (2011) Gandhi S et al. (2013)	La prescripción de eritromicina o claritromicina con calcioantagonistas dihidropirimídicos (amlodipino, felodipino y nifedipino) debe evitarse debido a que pueden ocasionar hipotensión severa	En caso de requerir el uso de un macrólido, se sugiere emplear azitromicina
Kristensen KE et al. (2014)	En caso de utilizar un IECA como enalapril, ramipril, perindopril y trandolapril se deberá evitar la coadministración de clopidogrel por aumentar el riesgo de sangrado	Si es necesario administrar un IECA, se debe emplear captotril o lisinopril
Fralick M et al. (2014) Antoniou T et al. (2011) Hines LE et al. (2011)	En pacientes con tratamiento a base de IECA o ARA 2, evitar la asociación con TMP/SMX debido al riesgo de hiperkalemia y a que puede ocasionar muerte súbita En pacientes que reciben IECA o ARA 2 se debe evitar la prescripción de ciprofloxacino debido a que prolonga el intervalo QT y puede ocasionar muerte súbita	Deben vigilarse los niveles séricos de potasio
Hines LE et al. (2011)	En pacientes tratados con litio, el uso concomitante de diureticos de ASA, IECA o diuréticos tiazídicos, puede incrementar el riesgo de toxicidad por litio	Se sugiere monitorizar las concentraciones séricas de litio
Fournier JP et al. (2012)	El uso de IECA con AINE disminuye la eficacia del antihipertensivo El uso de ARA 2 con AINE, disminuye la eficacia del antihipertensivo	En caso de requerir un AINE, se debe evitar prescribir naproxeno, diclofenaco, piroxicam e indometacina En caso de requerir un AINE, se debe evitar prescribir naproxeno, diclofenaco, piroxicam e indometacina

IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2 = antagonistas del receptor de angiotensina II; TMP/SMX = trimetoprim con sulfametoxazol; AINE = antiinflamatorio no esteroideo

Cuadro III Alertas relacionadas con el tratamiento farmacológico para enfermedad osteoarticular

Referencia	Alerta	Sugerencia(s)
Moore N et al. (2015)	Evitar el uso de AINE en pacientes con deterioro del filtrado glomerular (< 60 mL/min)	Vigilar la función renal al utilizar AINE
Danelich IM et al. (2015)	En pacientes que reciben ARA 2 o IECA combinado con diurético tiazídico se debe evitar administrar ibuprofén o piroxicam, ya que estos últimos aumentan las cifras de presión arterial	En caso de emplear AINE se deberá vigilar estrechamente la presión arterial y ajustar la dosis del antihipertensivo
Butlletí Groc (2015)		
Whelton A et al. (2001)	En pacientes con factores de riesgo para infarto al miocardio, se debe evitar el uso de AINE porque incrementa el riesgo en 12%	En caso de ser necesario el uso de AINE, emplear dosis mínimas eficaces y por períodos cortos (1-3 días)
FDA (2015)	En pacientes con factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral (EVC), el uso de AINE aumenta el riesgo en 15-20%, lo cual puede ocurrir desde la primera semana de tratamiento	Evitar el uso de AINE en pacientes con factores de riesgo para EVC
	En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, los AINE incrementan el riesgo de muerte	Evitar el uso de AINE en este tipo de pacientes
	En pacientes con fibrilación auricular, evitar el uso de AINE	Evitar el uso de AINE
	En pacientes que reciben espironolactona (antagonista de aldosterona), los AINE aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal	Se debe proporcionar información al paciente acerca del riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de AINE; principalmente, cuando se prescriben por períodos prolongados
	Debe utilizarse con precaución la combinación de aspirina a dosis de 75-300 mg por día con AINE por riesgo de sangrado gastrointestinal	Debido a que el ibuprofén a dosis ≤ 1200 mg por día ha demostrado riesgo similar al acetaminofén (≤ 3000 mg por día) de ocasionar riesgo de sangrado gastrointestinal, se puede emplear pero se sugiere utilizarlo a dosis bajas, de forma ocasional o intermitentemente y por períodos cortos (1-3 días)
	El uso de anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acencumarina) por sí mismo aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal (RM 4; IC95% 2.8-5.6), pero este se incrementa con el uso concomitante de acetaminofén o algún AINE diferente a la aspirina	Se debe informar a los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con cumarínicos (warfarina, acenocumarina) que deben evitar el uso de AINE de libre prescripción (OTC) por el riesgo de sobreanticoagulación y sangrado
	Se debe tener precaución al combinar uso de corticoides con AINE por el riesgo de desarrollar úlcera péptica	Si es posible evitar el uso de AINE
	En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular se recomienda el uso de AINE con precaución	Se sugiere como tratamiento de primera línea el acetaminofén
	En pacientes con osteoartrosis y enfermedad cardiovascular se sugiere evitar de inicio el uso de AINE y emplear tratamiento no farmacológico	Emplear como primera línea tratamiento no farmacológico (calor local, fisioterapia, ejercicio y pérdida de peso) y si se requiere tratamiento farmacológico emplear AINE tópicos (principalmente en personas > 75 años)
	En mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal se debe evitar el uso concomitante de AINE por riesgo de que sufren infarto al miocardio	Evitar el uso de AINE
	En pacientes ancianos o con función renal alterada que reciben litio o inhibidores de la recaptación de serotonina, se debe evitar combinar con AINE	Se deberá vigilar estrechamente la función renal
Patanè M et al. (2013)	Riesgo de toxicidad por metrotexate en pacientes que toman AINE debido a que estos reducen el aclaramiento del metrotexate y se puede presentar falla renal aguda o pancitopenia	En pacientes que toman dosis altas de metrotexate se debe evitar el uso de AINE, incluso a dosis OTC, y en personas con dosis bajas de metrotexate se deben emplear con precaución

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; OTC = medicamentos de libre prescripción (por sus siglas en inglés: *over the counter*)

Cuadro IV Alertas relacionadas con el tratamiento farmacológico para depresión

Referencia	Alerta	Sugerencia(s)
Schelleman H et al. (2011) Yeung CK et al. (2011)	Pacientes que reciben la combinación de warfarina con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y tricíclicos tienen mayor riesgo de presentar sangrado gastrointestinal, el cual puede ocasionar la hospitalización del paciente	Si es necesario emplear esta combinación, se deberá vigilar estrechamente durante su utilización la presencia de datos de sangrado gastrointestinal A los pacientes que reciben warfarina en caso de necesitar recibir tratamiento antidepresivo, se les sugiere solicitar valoración por el especialista antes de iniciar el tratamiento farmacológico
Bell JS et al. (2011)	La combinación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con analgésicos no esteroideos aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal y se debe tomar en consideración que los adultos mayores son más susceptibles a presentar esta complicación El uso combinado de antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina con analgésicos no esteroideos aumenta el riesgo de hemorragia intracranal durante los primeros 30 días de haber iniciado la combinación	En caso de ser necesaria la administración conjunta de estos fármacos, se sugiere valorar el uso de un gastro-protector o suspender el analgésico no esteroideo En caso de ser indispensable administrar esta combinación de fármacos, se deberá vigilar la presencia de datos clínicos de sangrado intracranial durante los primeros 30 días, o bien se debe suspender el analgésico no esteroideo y revalorar la administración del antidepresivo
Chen G et al. (2013)	La combinación de vortioxetina con bupropión o anfebutamona (nombre anterior) aumenta la concentración de vortioxetina La combinación de vortioxetina con rifampicina reduce la concentración de vortioxetina	Los pacientes que son candidatos a recibir esta combinación deberán ser valorados por un psiquiatra para que ajuste la dosis de vortioxetina Los pacientes que toman vortioxetina y necesitan recibir rifampicina deben ser valorados por un psiquiatra para que ajuste la dosis de la vortioxetina
Park SH et al. (2014)	La combinación de tramadol con antidepresivos puede ocasionar síndrome serotoninérgico	Al prescribir esta combinación, se sugiere informar al paciente que en caso de que presente alguno de los siguientes datos clínicos: temblor, mioclonias, hiperreflexia, fiebre, o cambios en el estado mental, deberá solicitar atención médica inmediata
Montastruc F et al. (2012)	Evitar la combinación de paroxetina con risperidona más galantamina por riesgo de bradicardia Evitar la combinación de paroxetina con furosemida más irbesartán por riesgo de hiponatremia Evitar la combinación de fluoxetina con levetiracetam por riesgo de desencadenar crisis convulsivas Evitar la combinación de fluoxetina con valsartán e hidroclorotiazida por riesgo de hiponatremia Evitar la combinación de citalopram con warfarina por riesgo de hemorragia Evitar la combinación de citalopram con ácido acetilsalicílico por riesgo de hemorragia Evitar la combinación de escitalopram con litio por riesgo de presentar tremor Evitar la combinación de escitalopram con litio y zolpidem por riesgo de presentar confusión Evitar la combinación de escitalopram con ácido acetilsalicílico y clopidogrel por riesgo de hemorragia e hipotensión ortostática Evitar la combinación de escitalopram con irbesartán e hidroclorotiazida por riesgo de hiponatremia Evitar la combinación de escitalopram con indapamida por riesgo de glaucoma Evitar la combinación de duloxetina con amitriptilina por riesgo de presentar síndrome serotoninérgico Evitar la combinación de venlafaxina con litio por riesgo de presentar confusión y cefalea severa	Se debe evitar la combinación de estos fármacos, ya que las reacciones adversas que se han descrito asociadas a esta interacción farmacológica han sido graves