

Interacciones fármaco-fármaco

El conocimiento de las **interacciones entre medicamentos con relevancia clínica** es de especial interés porque una vez conocidas, **sus efectos son prevenibles**. Por este motivo, en Europa, existen unas guías desde 1997 para decidir cuándo y cómo estudiar las posibles interacciones de cada medicamento, en función de la información que se vaya adquiriendo sobre sus características físico-químicas, su farmacocinética y su farmacodinamia. Estas guías se actualizan periódicamente para incorporar los nuevos avances científicos¹.

Las guías también recogen cómo incorporar esta información en la ficha técnica y en el prospecto, en qué apartados se deben recoger, dependiendo de la información disponible, en qué orden se deben describir y cómo reflejar las recomendaciones que permitan tomar decisiones a los prescriptores¹.

Están muy estandarizadas para las interacciones farmacocinéticas y son menos detalladas para las recomendaciones del estudio de las múltiples interacciones farmacodinámicas posibles.

Cuando un medicamento se ve modificado o modifica a otro medicamento, no siempre tendrá repercusión clínica, no necesariamente se verá alterada la eficacia o la seguridad de alguno de los medicamentos implicados en la interacción, pero esta información debe recogerse en el apartado 4.5 de la Ficha técnica. En otras ocasiones la posible interacción no tiene repercusión, aunque se produzca, si se ajusta la dosis o se monitoriza algún parámetro. En este último caso, la ficha técnica debe recoger la interacción no sólo en el apartado 4.5 de *Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción*, sino que deberá estar recogido en el apartado 4.4 de *Advertencias y precauciones*. Si

en ninguna situación clínica la relación beneficio/riesgo es favorable cuando los dos medicamentos se administran conjuntamente, entonces además, deberá estar recogido en el apartado 4.3 de *Contraindicaciones*.

Si los dos medicamentos se prescriben simultáneamente cuando está contraindicado su uso conjunto, es un error de medicación y por tanto, tenga o no efectos sobre el paciente en forma de falta de eficacia o de reacción adversa, debe ser comunicado como error de medicación a la unidad funcional de riesgos, para que sea recogido en el programa de uso seguro de medicamentos del Sistema Madrileño de Salud. Desde este programa se envían al Centro de Farmacovigilancia de Madrid los errores que han producido daño en el paciente. El motivo por el que se debe notificar, aunque esto sea conocido, es porque significa que las medidas de minimización de riesgos no están funcionando y por tanto que hay que repensarlas, reforzarlas o modificarlas.

Si no está contraindicado su uso conjunto (no aparece en el apartado 4.3 de la ficha técnica) pero hay recomendaciones de utilizar una combinación con mejor beneficio/riesgo si es que existe y en ese paciente se pudiera utilizar, o si hay recomendación de ajuste de dosis durante el uso conjunto y reajuste al retirar uno de los medicamentos, o de monitorización de algún parámetro, cinético o dinámico y no se ha llevado a cabo, entonces también se trata de un error de medicación, porque también en estos supuestos significa que las medidas de minimización de riesgo no funcionan adecuadamente.

Sin embargo, si se han seguido las recomendaciones terapéuticas y de prescripción de la ficha técnica y aun así se

produce una posible interacción y un daño en el paciente (sea falta de eficacia o una reacción adversa), aunque la interacción sea conocida, como se considera que las medidas deberían funcionar para prevenir el riesgo, también hay que notificarlo, pero en este caso no se trata de un error de medicación, sino de una sospecha de reacción adversa que se considera producida por una interacción farmacológica y se notificaría a través de www.notificaram.es. Es importante en estos casos seleccionar en el desplegable de "sospecha" el término interacción para los medicamentos que se considere que han interactuado.

Por último, si se sospecha que el efecto en el paciente, la falta de eficacia o la reacción adversa, es consecuencia de una interacción farmacológica previamente no conocida, aunque la falta de eficacia sea siempre esperable y la reacción adversa sea habitualmente conocida y frecuente con alguno de los medicamentos, con mayor motivo debe ser notificada como sospecha de reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia y, en este caso, además de incluir el término de interacción en la notificación, **es de especial relevancia recoger los tiempos**, porque la latencia entre el uso conjunto y la aparición del evento y la latencia entre la retirada de alguno de los medicamentos y la desaparición del acontecimiento notificado nos orientará hacia el posible mecanismo de la interacción previamente no conocida.

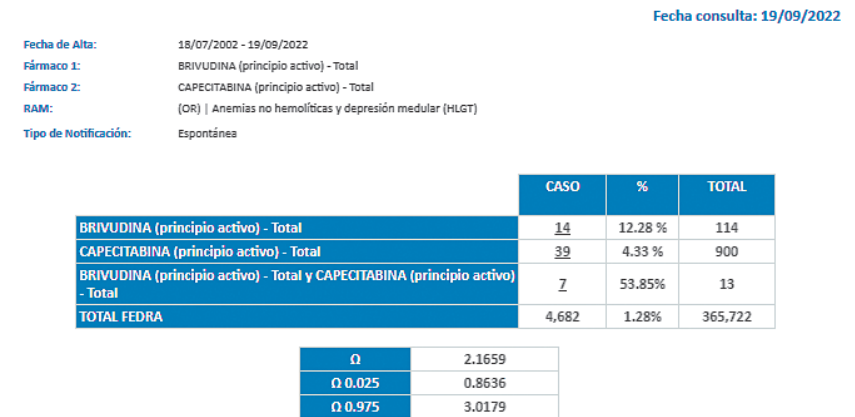
La brivudina tiene recogida en su ficha técnica, en el apartado 4.3. *Contraindicaciones*: "Quimioterapia antineoplásica con fluoropirimidinas: Está contraindicada en pacientes que recientemente han recibido, están recibiendo o está previsto que reciban (en 4 semanas) quimioterapia antineoplásica con medicamentos que

contienen 5-fluorouracilo (5-FU) incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas (ver secciones 4.3 Pacientes inmunodeprimidos, 4.4, 4.5 y 4.8)".

A través de su principal metabolito, bromovinil uracilo (BVU), ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (p. ej., timidina) como de medicamentos tipo pirimidina (fluoropirimidinas), tales como capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU). Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobreexposición y un aumento de la toxicidad a fluoropirimidinas. Además de la información contenida en la Ficha técnica se han emitido 2 notas informativas, una en 2012 y otra en 2017² y una carta dirigida a los profesionales sanitarios para reforzar el mensaje³ y en el Servicio Madrileño de Salud tres comunicaciones a profesionales sanitarios en 2014, 2017 y 2022⁴, además de difundir las notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En la Figura 1 se recoge la forma en que se evalúa cuantitativamente en FEDRA una posible interacción. En primer lugar se selecciona para el análisis el periodo de tiempo en el que ambos medicamentos han podido administrarse simultáneamente, que corresponde al intervalo de tiempo desde que se comercializó el más reciente. En el ejemplo de la capecitabina y la brivudina el último comercializado fue la brivudina. Después se elige una reacción adversa que sea, entre las más

Figura 1. Notificaciones espontáneas en FEDRA hasta el 19/09/2022. Anemias no hemolíticas y depresión medular en las que figure capecitabina o brivudina o ambas. Proporción de notificación y desproporción de notificación (omega, significativo si su límite inferior es >0)



HLGT: Término agrupado de alto nivel de MedDRA.

frecuentes del medicamento modificado, de las más relevantes desde el punto de vista clínico. En el ejemplo se han elegido las anemias no hemolíticas y depresiones medulares (HLGT: término agrupado de alto nivel de MedDRA). Después se eligen los dos medicamentos que sospechamos que interactúan, el orden no es relevante, pero sí lo es seleccionar todas las notificaciones en las que están los medicamentos, independientemente de que estén como sospechosos por sí mismos, estén como sospechosos en interacción o esté alguno como concomitante. Se evalúan las notificaciones espontáneas, por tanto se excluyen las procedentes de estudios observacionales.

El parámetro estadístico que evalúa la desproporción de notificación se denomina omega y es significativo si su límite inferior es superior a 0. Como se ve en la Figura 1 la proporción de notificación de depresión medular en FEDRA es superior con brivudina que la proporción en el total de la base, la de capecitabina también es mayor que la de la base y lo más importante, la proporción de notificación cuando ambos medicamentos

constan en la misma notificación es superior a la esperada por la notificación con brivudina y con capecitabina por separado y esta desproporción de notificación es significativa, porque el límite inferior del omega es superior a 0.

Como puede verse en este ejemplo, para evaluar una posible interacción no es relevante que hayamos seleccionado que los medicamentos sean sospechosos de producirla en interacción, pero sí lo es que ambos medicamentos estén presentes en la notificación, de ahí la relevancia de recoger en las notificaciones, cuando es posible, todos los medicamentos que recibió el paciente.

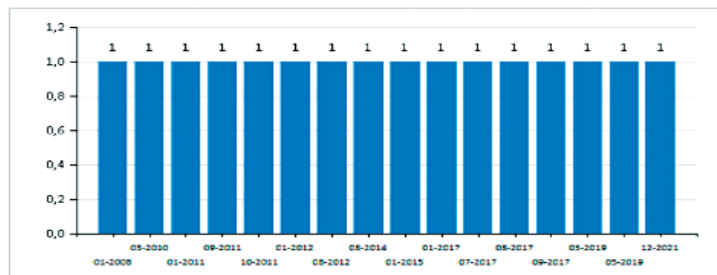
Probablemente **la medida más efectiva para prevenir las interacciones conocidas y para detectar interacciones previamente no conocidas sea el registro sistemático de todos los medicamentos que recibe el paciente**, independientemente de quién los prescriba, incluidos los medicamentos que no requieren receta y los productos que no son medicamentos (productos de herbolario, complementos, adquiridos por internet, etc.). Esto es de especial relevancia en pacientes con mucha probabilidad

Figura 2. Notificaciones espontáneas en FEDRA de errores de medicación con brivudina, evolución temporal por fecha de inicio de la reacción adversa.

Fecha consulta: 19/09/2022

Campo	Selección
Anuladas	No Anulada
Fármaco	(O) - BRIVUDINA (principio activo) - sospechoso
RAM	(O) - Errores de medicación y otros errores y problemas relativos al uso de productos (HLGT)
Tipo de notificación	Espontánea

Evolución del número de casos por fecha inicio de la RAM.



HLGT: Término agrupado de alto nivel de MedDRA.

de recibir medicamentos con alto potencial de interacciones farmacológicas, como por ejemplo los pacientes oncológicos, los pacientes con tratamientos inmunosupresores, los pacientes en tratamiento para el VIH o los pacientes en tratamiento con medicamentos de rango terapéutico estrecho. En cada visita a cada médico que atiende a estos pacientes es necesario revisar la medicación activa y registrar las fechas de las modificaciones, para facilitar la prescripción propia y la de los demás

médicos involucrados en el seguimiento del paciente, contribuyendo de esta manera a la seguridad del paciente. Esto debería incluir especialmente a los medicamentos recibidos en el hospital, en régimen de ingreso o en régimen ambulatorio, ya que esta información es de más difícil acceso para el resto de profesionales sanitarios de Madrid. Cuando una sospecha de reacción adversa se produce en el contexto de una interacción conocida, con relevancia clínica y en la que no se han seguido las medidas de minimización de riesgo recomendadas, cuando se

trabaja fuera del Sistema Madrileño de Salud, se debe notificar a través de www.notificaram.es, en este caso, marcando el tic de error de medicación (anonimiza al notificador y los datos del paciente y no se podrá contactar con el notificador ni hacer seguimiento del caso) o sin marcar el tic de error de medicación pero haciendo constar el tipo de error en el campo de observaciones.

En la Figura 2 se recoge, por fecha en la que se produjo la reacción adversa, los errores de medicación en FEDRA con brivudina, desde su autorización hasta el 19/09/2022.

Bibliografía

1. Guideline on the investigation of drug interactions. 21 June 2012. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2** .Committee for Human Medicinal Products (CHMP). En https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf
2. https://www.aemps.gob.es/informa/notas_informativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh_fv_09-2017-brivudina-nervinex/
3. https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brivudine_DHPC_RMS_03-08-2012.pdf
4. <https://saludanv.salud.madrid.org/farmacologia/Paginas/Publicaciones/BoletinesSeguridad.aspx#InplviewHash99549cfe-2825-44b1-887a-a419a22e5e2b=WebPartID%3D%7B99549cfe--2825--44B1--887A--A419A22E5E2B%7D>