

Riesgo de resultados negativos asociados a inhibidores de la bomba de protones: revisión de las prescripciones electrónicas en pacientes polimedcados

Luis A. Martínez López

Doctor en Farmacia. Farmacéutico Comunitario en Tiriz (Albacete).

PALABRAS CLAVE

Polimedcación, inhibidores de la bomba de protones, omeprazol, resultados negativos asociados a la medicación, revisión de la medicación, pacientes mayores

ABREVIATURAS

ACV: accidentes cerebrovasculares
AINE: antiinflamatorio no esteroideo
AMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
IBP: inhibidor de la bomba de protones
INR: international normalized ratio
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
PE: prescripción electrónica
PRM: problemas relacionados con los medicamentos
PS: problema de salud
RNM: resultados negativos asociados a la medicación

KEYWORDS

Polypharmacy, proton pump inhibitors, omeprazole, negative outcomes associated with medication, medication review, aged patients

RESUMEN

Introducción: El elevado consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede incrementar la probabilidad de aparición de interacciones clínicamente relevantes. Pacientes mayores, polimedcados y pluripatológicos representan un grupo de alto riesgo. Se espera que la revisión sistemática de las prescripciones electrónicas (PE) permita detectar potenciales interacciones farmacológicas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal y observacional: revisión de las PE de IBP dispensadas entre enero y diciembre de 2015 en una farmacia comunitaria rural.

Resultados: 1.186 PE, 164 pacientes (edad $65,7 \pm 17,2$). Mayor número de pacientes en rango de edad 71-80 (n=52). Medicamentos por paciente: $11,0 \pm 5,6$. PE IBP sin indicación aprobada: 27%. Indicación mayoritaria: protección frente a gastrolesión (77%). 29 pacientes (30%) con riesgo de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) por omeprazol, 15 de ellos sin indicación. Patologías concomitantes más prevalentes: hipertensión arterial (n=81), dislipemia (n=61) y diabetes (n=36). Principios activos implicados: acenocumarol, hierro, cianocobalamina, escitalopram, benzodiazepinas y clopidogrel.

Discusión: El 80% de las PE de omeprazol corresponde a pacientes entre 61 y 90 años, la mayoría con comorbilidad y polifarmacia, y supera el tiempo de tratamiento recomendado. Relacionamos la cronificación y el aumento del riesgo de RNM con la ausencia de un seguimiento adecuado.

Muchos fármacos corresponsables del riesgo tratan los problemas de salud (PS) más prevalentes de nuestra población: la probabilidad de interacción resulta independiente de la correcta indicación del IBP.

Conclusiones: La revisión de las PE permite valorar el riesgo de RNM y evaluar la información básica relativa al riesgo de interacción.

Se detectaron RNM de no necesidad y de inseguridad en proporciones comparables. Un número elevado de PE de omeprazol tienden a cronificarse. Las interacciones más relevantes registradas ocurren a nivel metabólico.

Risk of negative results associated with proton pump inhibitors: review of electronic prescription in polymedicated patients

ABSTRACT

Introduction: Extensive use of proton pump inhibitors (PPI) can result in an increased risk of drug interactions. Aged polypharmacy patients are a source of particular concern. A systematic electronic prescription (EP) review allows detection of potential drug - drug interactions.

Material and methods: Retrospective, transversal, observational study: review of e-prescription orders received during 2015 in our community pharmacy.

Results: 1186 EP dispensed to 164 patients (age 65.7 ± 17.2), 52 patients in 71-80 range. 11.0 ± 5.6 medicines per patient. 27% IBP EP with no approved indication. 77% EP used as gastroprotective agent. As far as omeprazole is concerned, risk of negative outcomes associated with medication (NOM) detected in 29 patients (30%), 15 of them taking the drug without approved indication. Most prevalent comorbidities: hypertension (n=81), dyslipidemia (n=61) and diabetes (n=36). Drugs responsible for potential interaction: acenocoumarol, iron, cyanocobalamin, escitalopram, benzodiazepines and clopidogrel.

Discussion: 80% of omeprazole EP were dispensed to patients aged 61-90. Coupled with multimorbidity and polypharmacy, the duration of the treatment exceeded directions for use in most of the cases. Chronification and increase of NOM may be due to lack of an appropriate patient follow-up procedure.

Many of the drugs responsible for omeprazole interactions were prescribed to treat most prevalent health problems. Thus, risk of NOM does not appear to depend on PPI appropriate indication.

Conclusions: EP review let us to assess the risk of suffering from a NOM. Reviewing pharmacokinetic PPI interaction profile allows to depict the basics for a later intervention.

During EP review, safety and necessity NOMs were recorded in similar percentages. Most relevant interactions found for omeprazole occur during metabolism of the drugs.

Parte de este trabajo fue presentado en el VII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios celebrado en Zaragoza en mayo de 2016.

Recibido: 10/3/2017

Aceptado: 18/5/2017

Disponible online: 20-6-2017

Financiación: ninguna.

Conflicto de intereses: ninguno.

Cite este artículo como: Martínez LA. Riesgo de resultados negativos asociados a inhibidores de la bomba de protones: revisión de las prescripciones electrónicas en pacientes polimedcados. Farmacéuticos Comunitarios. 2017 Jun 30; 9(2):39-45. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2017/Vol9).002.04

Correspondencia: luisantoniomartinez@redfarma.org

ISSN 1885-8619 ©SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria). Todos los derechos reservados.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el grupo de fármacos de elección en el tratamiento de diversas patologías gastrointestinales relacionadas con la secreción ácida. En España se comercializan en la actualidad cinco principios activos: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol. En los últimos años su prescripción ha crecido notablemente en muchos países de nuestro entorno, aunque es en el nuestro donde su consumo alcanza mayores cotas [1]. El IBP más extensivamente utilizado es omeprazol: supone el 80% del total del consumo de antiulcerosos y el 6,2% del total de envases de medicamentos dispensados con cargo al Sistema Nacional de Salud [2]. Los IBP son fármacos seguros y eficaces, con un cociente riesgo-beneficio favorable [3,4]. Pese a ello, no están exentos de verse implicados en interacciones fármaco-fármaco ni de provocar reacciones adversas [5,6]. Factores como su creciente consumo podrían incrementar la aparición de interacciones clínicamente relevantes. A este respecto, los pacientes de edad avanzada y polimedcados constituyen un grupo de especial riesgo tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria [7-8].

Entendemos por paciente polimedcado, en términos cuantitativos, aquel que es tratado con cinco o más medicamentos. Su perfil más frecuente es el de una persona mayor, más de 65 años de edad, que padece distintas patologías de manera crónica y simultánea. La mayoría de los pacientes de nuestra farmacia comunitaria se engloban en este segmento de población. Además, si atendemos a la definición de Villafaina y Gavilán [9], una proporción importante de ellos no cuenta con la combinación de recursos adecuada para evitar, por sí mismo, los riesgos derivados de la polimedcación y por lo tanto pueden ser considerados polimedcados frágiles. La aportación del farmacéutico comunitario para el correcto manejo de estos pacientes parece fundamental y se encuadra de lleno en el marco de los servicios profesionales farmacéuticos (seguimiento, revisión, etc.): supone desempeñar un papel más activo en el proceso asistencial con un evidente potencial de beneficios para el pa-

ciente, que se manifiestan a través de resultados en salud.

La prescripción electrónica (PE) está totalmente implantada en centros de salud y farmacias comunitarias en el ámbito del Sistema Nacional de Salud y camina en la actualidad hacia la interoperabilidad [10]. Consideraciones técnicas y económicas aparte, el sistema favorece prácticas apropiadas de prescripción y dispensación a la vez que constituye una herramienta que posibilita a los profesionales acceder, registrar, procesar y analizar con facilidad información de la farmacoterapia de los pacientes. En nuestra práctica diaria es muy habitual examinar la medicación prescrita a un paciente, con distintos objetivos. Por sus características, la revisión de las PE [11] se puede utilizar como primer método de cribado rápido para detectar determinados problemas relacionados con medicamentos (PRM), en especial potenciales interacciones fármaco-fármaco y pautas de tratamiento no apropiadas, que darían lugar a un riesgo de resultados negativos de los medicamentos (RNM) de necesidad o seguridad. Dicha revisión se ha mostrado efectiva tanto en la reducción de la polifarmacia como en el incremento de la calidad del proceso de prescripción [12]. Mediante el presente trabajo se pretende que la revisión de la medicación dirigida a una población diana de una media de edad avanzada, con una elevada prevalencia de comorbilidad y polimedcación y centrada en fármacos de nuestro interés, los IBP, nos permita analizar su patrón de prescripción y dispensación, especialmente en cuanto a indicación, duración de los tratamientos y riesgo de resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

Los objetivos del presente trabajo son:

- Caracterizar el patrón de dispensación de IBP en nuestra farmacia comunitaria.
- Detectar y evaluar los riesgos de RNM de necesidad y seguridad asociados al consumo de IBP.
- Identificar los fármacos y conocer los mecanismos implicados en la aparición de riesgo de RNM asociados al uso de IBP. Diseñar un esquema general que sirva de punto de partida para planificar y valorar futuras intervenciones farmacéuticas en nuestra población.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, transversal y observacional desarrollado entre enero y diciembre de 2015 en una farmacia comunitaria rural de la provincia de Albacete. La población de estudio está compuesta por el conjunto de pacientes polimedcados (5 medicamentos o más) que acuden a la farmacia a retirar sus medicamentos. El criterio de inclusión fue acudir a nuestra farmacia comunitaria para retirar al menos un IBP. Quedaron excluidos los pacientes menores de 18 años, los que acudieron con una prescripción no electrónica y los que lo hicieron sin prescripción (figura 1).

Los registros de los pacientes incluyeron: a) variables demográficas: sexo y edad, b) variables farmacoterapéuticas: número de prescripciones totales, número de prescripciones activas correspondientes a tratamientos crónicos y número de problemas de salud (PS) tratados. Los registros de las PE incluyeron: a) tipo y presentación del IBP, b) tipo de tratamiento (crónico o agudo) y c) indicación (adecuada o no adecuada) del mismo. Se consideraron tratamientos crónicos aquellos que tuvieron una duración de al menos seis meses

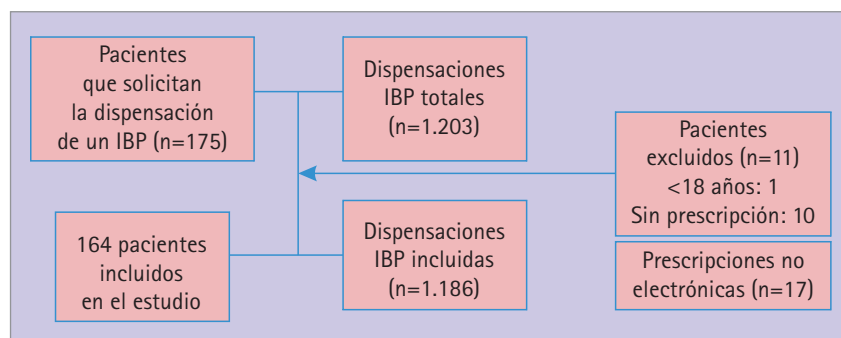


Figura 1 Selección de registros

e indicaciones adecuadas las que figuran como aprobadas en las respectivas fichas técnicas de los medicamentos. Como primer paso para el análisis de los datos, se agruparon los pacientes en función del IBP con el que eran tratados. Se discriminó entre pacientes en tratamiento crónico y pacientes con tratamiento no crónico para cada IBP. Para evaluar el riesgo de RNM se tuvo en consideración el grado de las alertas emitidas por la aplicación BotPlus 2.0 [13] así como los casos más relevantes encontrados durante la revisión bibliográfica, guías farmacoterapéuticas y de recomendaciones de uso.

Los datos se registraron, procesaron y analizaron con la ayuda de *software* estándar (Microsoft Office®) para el manejo de bases de datos y hojas de cálculo. En el análisis de las variables cualitativas se utilizan frecuencias absolutas y porcentajes. Para variables cuantitativas se calculan medias aritméticas y desviaciones estándar.

Resultados

Se dispensaron 1.186 PE de IBP, lo que supone un 8,4% del total de las prescripciones recibidas. Omeprazol fue el IBP más demandado (7,5% de las dispensaciones totales, 89% de las dispensaciones de IBP) muy por encima de pantoprazol (6%) y lansoprazol (5%). No recibimos ninguna PE de esomeprazol ni de rabeprazol. Todos los IBP fueron mayoritaria-

Tabla 1 Tipo y presentación de las prescripciones electrónicas revisadas

IBP/Presentación	Prescripciones electrónicas n		
	PA	CN (EFG)	Total
<i>Omeprazol</i>			
20x14	1	-	1
20x28	867	135 (132)	1.002
40x28	53	-	53
40x56	1	-	1
<i>Pantoprazol</i>			
20x28	48	7(-)	55
40x28	4	14(-)	18
<i>Lansoprazol</i>			
15x28	11	-	11
30x28	31	9(-)	40
30x28 bucodispersable	-	5(-)	5
Total	1.016	170 (132)	1.186

n: frecuencia. PA: prescripción por principio activo. CN: prescripción por código nacional. EFG: medicamento genérico.

mente prescritos por principio activo (85% en conjunto). En la **tabla 1** se resumen tipo y presentación de las PE revisadas.

Un total de 164 pacientes solicitaron la dispensación de al menos un IBP en las condiciones del estudio. Su edad media fue $65,7 \pm 17,2$ años, comprendida en un rango entre 19 y 95. 103 (63%) fueron mujeres y 61 (37%) hombres.

En la **tabla 2** se presenta la distribución por rango de edad de la muestra en función del IBP y del carácter crónico o no del tratamiento. La **tabla 3** recoge la edad media, sexo, número total de medicamentos prescritos, medicamentos que se toman de forma crónica y número de PS crónicos de salud identificados. En ambos casos los datos también se tabulan por principio activo y duración del tratamiento.

Tabla 2 Distribución de la muestra por rango de edad en función del IBP y de la duración del tratamiento

Rango de edad	Omeprazol		Pantoprazol		Lansoprazol		Total
	Crónico n	No crónico n	Crónico n	No crónico n	Crónico n	No crónico n	
<30	0	7	0	0	0	1	8
31-40	2	4	0	0	0	0	6
41-50	4	7	0	0	0	0	11
51-60	12	13	1	0	1	0	27
61-70	14	7	2	2	1	0	26
71-80	34	11	5	0	1	1	52
81-90	27	3	0	1	1	0	32
>91	2	0	0	0	0	0	2
Total	95	52	8	3	4	2	164
	147		11		6		

Tabla 3 Variables demográficas y farmacoterapia en función del IBP y de la duración del tratamiento

	Omeprazol		Pantoprazol		Lansoprazol	
	Crónico n	No crónico n	Crónico n	No crónico n	Crónico n	No crónico n
Edad media (años) (m±DE)	71,5±13,2	54,2±18,7	70,1±8,9	73,0±9,8	63,8±24,2	-
Rango edad (años) (m±DE)	31-95	18-85	51-81	65-84	19-87	-
Sexo (M/H)	63/32	27/25	6/2	3/0	4/2	-
Medicamentos totales (m±DE)	11,0±5,6	6,0±3,6	12,7±5,5	4,0±0,4	11,5±5,6	-
Medicamentos crónicos (m±DE)	7,2±3,7	1,8±1,7	10,3±4,6	2,7±1,0	7,0±5,0	-
PS crónicos (m±DE)	3,7±1,9	1,9±1,6	6,6±2,9	1,0±0,3	5,1±2,2	-

A continuación, y también para cada IBP, se analizaron las PE en función de las indicaciones aprobadas. Encontramos que en el 27% de los casos no había indicación para el tratamiento con IBP. De todas las prescripciones con indicación, casi el 80% correspondía a protección frente al riesgo de gastrolesión por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en el 20% de los casos a sintomatología de reflujo o dispepsia. Al ser omeprazol, con mucha diferencia, el IBP más dispensado es también el fármaco para el que encontramos un mayor número de prescripciones sin indicación. En la **figura 2** se representa la distribución del total de tratamientos con omeprazol según su indicación.

Cuando se analizó el riesgo de RNM asociado al tratamiento con omeprazol mediante la revisión las prescripciones se detectaron 29 pacientes con riesgo de RNM asociado, 16 de los cuales lo tomaban sin indicación aprobada (**tabla 4**).

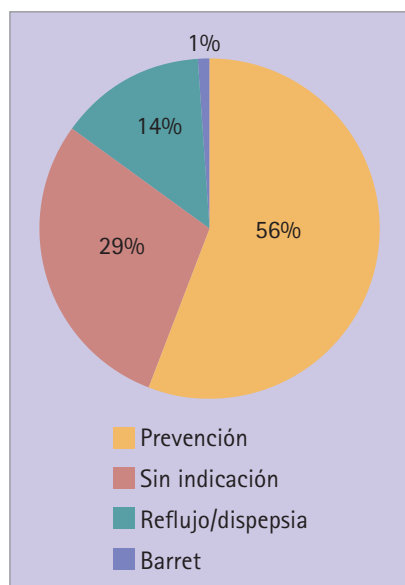


Figura 2 Tratamientos de omeprazol en función de su indicación

Tabla 4 Tratamientos con omeprazol en función del riesgo de RNM detectado durante la revisión

Prescripciones	Total n (%)	Con riesgo RNM n (%)	Sin riesgo RNM n (%)
Crónica (n=95)			
Indicado	54 (56,8%)	13 (24,1%)	41 (75,9%)
No indicado	41 (43,2%)	15 (36,6%)	26 (63,4%)
No crónica (n=52)			
Indicado	51 (98,1%)	0 (0,0%)	51 (100,0%)
No indicado	1 (1,9%)	1 (100%)	0 (0,0%)
Total	147 (100,0%)	29 (19,7%)	118 (80,3%)

También analizamos las patologías concomitantes más frecuentes en pacientes tratados con omeprazol. Las más prevalentes fueron hipertensión arterial (n=81), dislipemia (n=61), diabetes (n=36), artrosis (n=26), enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebrovasculares (ACV) (n=25), depresión (n=25) y fibrilación (n=25).

Por último, en la **tabla 5** se resumen los principios activos implicados con más frecuencia en el riesgo de RNM asociado a tratamientos con omeprazol.

Discusión

El primer dato llamativo del análisis de los resultados es que la mayoría de los tratamientos con omeprazol revisados tienen una duración superior a seis meses (65%) (**tabla 4**), sobrepasando ampliamente el tiempo de duración especificado en su ficha técnica. Igualmente relevante parece el hecho de que casi el 80% de los tratamientos crónicos correspondiera a pacientes entre 61 y 90 años (**tabla 1**), la mayoría pluripatológicos y polimedificados. Comorbilidad y polifarmacia,

Tabla 5 Principios activos corresponsables del riesgo de RNM en la población estudiada

Fármaco implicado en RNM	Pacientes en tratamiento con omeprazol		
	Indicado n	No indicado n	Total RNM n
Acenocumarol	7	4	11
Cianocobalamina	4	2	6
Hierro	3	3	6
Escitalopram	2	3	5
Diazepam	1	3	4
Clopidogrel	1	1	2
Clorazepato	1	1	2
Total	19	17	36

además de otros factores biológicos propios del estrato de población, hacen de la prescripción en personas de edad avanzada un ejercicio complejo [14]. En nuestro caso, los pacientes eran tratados, como promedio, con 11 medicamentos, 7 de ellos correspondientes a tratamientos de larga duración. Pese a su eficacia y al buen perfil de seguridad, los IBP en general y omeprazol en particular no están exentos de producir interacciones farmacológicas, posibilidad que resulta más elevada en una población como la descrita. Duración del tratamiento y polimedcación constituyen una combinación de factores que incrementa notablemente el riesgo de padecer RNM [15]. De hecho, omeprazol figura con frecuencia entre las moléculas responsables de interacciones farmacológicas más prevalentes o sobre las que se consideró prioritario intervenir en estudios enfocados a pacientes polimedcados de edad avanzada [16-19].

Ciñéndonos al caso concreto de omeprazol, hemos encontrado durante nuestra revisión un porcentaje elevado de PE, aproximadamente el 30%, que carecían de indicación según la ficha técnica, lo que contribuye de modo notable a su excesivo consumo. Esto se explicaría asumiendo que muchos tratamientos se cronifican por diversos motivos y se mantienen activos durante largos periodos de tiempo en ausencia de un seguimiento adecuado. Además, se sabe que hay factores psicológicos y sociales propios del paciente que incrementan la presión sobre el prescriptor [20] contribuyendo también al aumento del tiempo de tratamiento de manera significativa. Pese a que la prescripción inadecuada (RNM de no necesidad) de omeprazol es común a todos los niveles asistenciales, se ha estimado que aproximadamente dos tercios de las mismas proceden del ámbito hospitalario, considerándose la hospitalización como un factor de riesgo cuando se trata de dilucidar si una determinada prescripción de omeprazol lo es o no [21]. Las características de nuestro estudio no nos han permitido discriminar las prescripciones que originariamente proceden del ámbito hospitalario.

La indicación registrada con más frecuencia para omeprazol fue la protección frente al riesgo de gastrolesión por AINE, seguida a mucha distancia

del reflujo gastroesofágico. Las recomendaciones terapéuticas aconsejan observar estrictamente la indicación de omeprazol en gastroprotección para la población en general y limitarla a casos con síntomas de patología digestiva, con factores de riesgo de úlcera péptica o con riesgo elevado de sangrado. Teniendo esto en cuenta, el porcentaje de indicación de los tratamientos revisados probablemente descendería en el segmento de la población de menor edad [22]. Sin embargo, superar los 60 años se considera un factor de riesgo suficiente por sí solo para proponer asociar un IBP a cualquier tratamiento crónico o agudo con AINE. Por lo tanto, habida cuenta de las características de la población estudiada, cabe esperar que la relación entre tratamientos con y sin indicación no variaría sustancialmente.

El riesgo de RNM de inseguridad está presente en proporción similar tanto en los tratamientos con omeprazol indicados como aquellos en los que no lo están (tabla 4): el PRM identificado en todos los casos fue la interacción. Esta observación concuerda con el hecho de que muchos de los fármacos implicados con más frecuencia en la aparición de riesgo se utilizan para el control de los PS crónicos más prevalentes de nuestra población diana. Por este motivo la probabilidad de encontrar un paciente con riesgo de RNM de inseguridad asociado al tratamiento es elevada, independientemente de si el tratamiento con IBP está o no indicado. De los datos recogidos en la tabla 4 puede inferirse que en torno al 30% de los pacientes en tratamiento crónico con omeprazol presentan riesgo de RNM.

Resultaría sencillo plantear una intervención farmacéutica para resolver o minimizar el riesgo de interacciones en el caso de PE de omeprazol que carecen de indicación: en principio, la actuación iría encaminada a suspender el tratamiento con el antiulceroso y/o a encontrar una alternativa plausible del mismo. En el caso de tratamientos para los que omeprazol está indicado, cada intervención requeriría de un seguimiento individual y de un análisis más detallado del caso.

Existen diversas revisiones acerca de las interacciones farmacocinéticas de omeprazol, algunas de ellas publi-

cadas recientemente [23,24]. Omeprazol puede interactuar con otros principios activos fundamentalmente a dos niveles: mediante la inhibición ácida que provoca (alterando la absorción de hierro y cianocobalamina, por ejemplo) y porque se metaboliza por medio del citocromo P450, isoenzima CYP2C19, con lo que interfiere en el metabolismo de moléculas que utilizan la misma vía: diazepam, clorazepato, fenitoina, escitalopram, carbamacepina y acenocumarol, entre otros.

La interacción entre omeprazol y cianocobalamina está catalogada como evidencia menor por BotPlus, además de existir datos contradictorios sobre su importancia en la literatura. En cualquier caso, podría tener relevancia en el caso de personas de edad avanzada en los que los depósitos orgánicos de vitamina pudieran estar comprometidos. La intervención resulta extremadamente sencilla: la administración parenteral del factor antianémico resolvería el riesgo de RNM. El mismo razonamiento es aplicable cuando es necesaria la suplementación con hierro: es recomendable espaciar suficientemente las tomas o administrar el ion hierro con una formulación o por una vía que facilite su absorción.

Una de las interacciones más significativas de omeprazol es la inhibición del metabolismo de diazepam y clorazepato, además de otras benzodiazepinas, con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos y efectos farmacológicos del ansiolítico. La intervención se podría abordar de dos modos según cada caso particular: bien modificando el tratamiento con omeprazol o bien utilizando benzodiazepinas que no se metabolizan a través del citocromo P450 (por ejemplo lorazepam).

La interacción de omeprazol con anticoagulantes más descrita en la literatura es con warfarina, aunque se acepta y se hace extensiva para acenocumarol (4'-nitrowarfarina), anticoagulante muy empleado en España. Resulta en la disminución de la eliminación del anticoagulante, con el consiguiente riesgo de hemorragia. La intervención podría dirigirse a la modificación del tratamiento antiulceroso o a un control más estrecho de los parámetros de coagulabilidad, sobre todo si el tratamiento con omeprazol fuera esporádico o discontinuo.

Tabla 6 Esquema de intervención farmacéutica con pacientes que toman omeprazol y que presentan riesgo de RNM asociado. Propuesta de intervención no orientada a sustitución ni eliminación del tratamiento con IBP (excepto para clopidogrel*), alternativa siempre disponible tras una revisión en profundidad de cada caso

Intervención	Principio activo	Riesgo de RNM/Mecanismo	Objetivo	Propuesta
1	Acenocumarol (Sintrom®)	Disminución del catabolismo y de la eliminación del anti-coagulante.	Valorar el posible incremento del riesgo hemorrágico	Seguimiento y control estricto de los parámetros de coagulabilidad (INR).
2	Cianocobalamina (Optovite® B12) Hierro (Tardyferon®)	Disminución de la absorción de los fármacos como consecuencia de la hipoclorhidria	Maximizar la dosis efectiva del factor vitamínico y suplemento mineral	Administración por vías alternativas. Uso de formas farmacéuticas alternativas. Espaciado de tomas.
3	Escitalopram	Notable incremento de los niveles séricos de escitalopram a consecuencia de inhibición metabólica	Monitorizar los efectos adversos durante el tratamiento concomitante	Valorar la disminución dosis de ISRS empleada, en especial si se usa 20 mg/día
4	Benzodiazepinas: diazepam (Valium®) y clorazepato (Tranxilium®)	Acusada disminución del aclaramiento y aumento de la semivida de las benzodiazepinas.	Evitar la aparición de efectos no deseados consecuencia de los niveles elevados de ansiolítico	Empleo de benzodiazepinas no metabolizadas por P450 CYP2C19. Revisión del tratamiento ansiolítico.
5	Clopidogrel	Reducción de los niveles de metabolito activo y del efecto antiagregante de clopidogrel	Impedir la disminución de la efectividad del agente antiagregante	Utilizar tratamiento alternativo para manejo de síntomas gastrointestinales.

* Ver texto.

INR: international normalized ratio. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En el caso de escitalopram, el tratamiento concomitante con omeprazol provoca un importante aumento del área bajo la curva y de los niveles séricos de inhibidor de la recaptación de serotonina con el consiguiente riesgo de reacciones adversas. La intervención podría orientarse a un ajuste de dosis del antidepressivo, especialmente de sus presentaciones de 20 mg.

Entre los objetivos de nuestro trabajo no planteábamos realizar ni documentar ninguna intervención farmacéutica concreta. Sin embargo, durante el periodo de estudio se decidió intervenir en los dos casos de riesgo de RNM detectados por tratamiento simultáneo con omeprazol y clopidogrel, ambos procedentes de un alta hospitalaria. La interacción fue descrita y documentada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en una nota informativa de 2010, donde se desaconseja el uso concomitante de ambos principios activos [25], excepto cuando se considere estrictamente necesario. En uno de los casos detectados, en el que omeprazol carecía de indicación, la intervención tuvo como resultado su eliminación del tratamiento. En el otro se substituyó el IBP por ranitidina.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, fue posible esbozar un esquema general con la información básica a considerar durante un proceso de intervención con pacientes tratados con omeprazol y que presentan riesgo asociado y que se encuentra resumido en la **tabla 6**. Se incluye una entrada para clopidogrel aunque en este caso proponemos como única intervención la eliminación del tratamiento con omeprazol, puesto que es la alternativa que se recomienda explícitamente [25].

Conclusiones

Se han registrado RNM de no necesidad y RNM de inseguridad en proporción similar en la población estudiada. Los RNM de inseguridad están relacionados con la polifarmacia asociada al IBP más que con su correcta indicación.

Muchos de los tratamientos con omeprazol revisados se prolongan en el tiempo incrementando notablemente la posibilidad de aparición de RNM.

Las interacciones más relevantes encontradas para omeprazol suceden a nivel metabólico: anticoagulantes, antidepressivos, antiagregantes y benzodiazepinas fueron los fármacos implicados.

Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento a la Dra. Inés San Clemente Buendía, médico de atención primaria del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha en Tiriez (Albacete), por su colaboración en el desarrollo del presente trabajo, así como por la revisión previa del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Simó J. Utilización de medicamentos en España y Europa. Aten. Primaria 2012; 44(6):335-347. doi:10.1016/j.aprim.2011.06.009
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes, estudios e investigación: Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2015 [Internet]. [Acceso 21/1/2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anuar_SNS_2015.1.pdf
3. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Medicina Clínica. 2006; 127:790-795. doi:10.1157/13095825
4. Thompson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol. 2010;

- 16(19):2323-2330. doi:10.3748/wjg.v16.i19.2323
5. Yucel E, Sancar M, Yucel A, Okuyan B. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016; 15(2):223-236. doi:10.1517/14740338.2016.1128413
 6. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26:624-634. doi:10.1097/MOG.0b013e328333ea9d9
 7. Inieta-Navalón C, Urbieta-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliar en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(7):344-351. doi:10.1016/j.rce.2011.04.005
 8. López Picazo JJ, Ruíz JC, Sánchez JF, Ariza A, Aguilera B. Escala de peligro para interacción grave: una herramienta para la priorización de estrategias de mejora en la seguridad de la prescripción en medicina de familia. *Aten Primaria*. 2011; 43(5):254-262. doi:10.1016/j.aprim.2010.06.003
 9. Villafaina A, Gavilán E. Pacientes polimedcados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. [Revista en Internet] 2011; 35:114-123. [Acceso 18/1/2017]. Disponible en http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PolimedcadosVol35n4.pdf
 10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Receta electrónica del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. [Acceso 21/1/2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/recetaElectronicaSNS/home.htm>
 11. Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. A guide to medication review. 2008. Keele University. NPC Plus & Medicines Partnership. [Internet]. [Acceso 20/1/2017]. Disponible en: http://www.npc.nhs.uk/review_medicines/intro/resources/agtmr_web1
 12. Blenkinsopp A, Bond C, Raynor DK. Medication reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74 (4): 573-580. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04331.x
 13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid, CGCOF; 2016.
 14. Martín E, Molina MC, Espinosa E, Yela, G. La farmacoterapia en el paciente anciano. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2008; 9(3). SESCAM, Área de Farmacia [Internet]. [Acceso 21/1/2017]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/ix_03_farmacoterapiaanciano.pdf
 15. Carranza F. Seguridad del omeprazol: ¿es adecuada la duración de los tratamientos? *Farmacéuticos Comunitarios* 2015; 7(1):5-9. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2015/Vol7).001.02
 16. Galindo-Ocaña J, Gil Navarro MV, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuné MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp*. 2010; 210(6):270-278. doi:10.1016/j.rce.2009.12.008
 17. Velasco, V, Juárez M, López E, Salamanca AI, Barrios E, Sanos P. Análisis de las interacciones medicamentosas en población extrahospitalaria mayor de 65 años. *Semergen*. 2011; 37(5):233-237. doi:10.1016/j.semerg.2011.01.001
 18. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013; 45(5):235-243. doi:10.1016/j.aprim.2012.11.010
 19. Paci JF, García M, Redondo FJ, Fernández MI y Grupo Polimedcación Litoral. Prescripción inadecuada en pacientes polimedcados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten. Primaria* 2015; 47(1):38-47. doi:10.1016/j.aprim.2014.03.013
 20. Caamaño F, Figueiras A, Gestal Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001; 27:43-48. doi:10.1016/S0212-6567(01)78772-0
 21. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2016; 108(4):207-224. doi:10.17235/reed.2016.4232/2016
 22. Grupo de trabajo sector I Zaragoza SALUD. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Guía de práctica clínica 2014. [Internet]. [Acceso 23/1/2017]. Disponible en http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcocs_completa.pdf
 23. Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013; 9:259-271. doi:10.2147/TCRM.S43151
 24. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014; 37:201-211. doi:10.1007/s40264-014-0144-0
 25. AEMPS. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. 2010. [Internet]. [Acceso 23/1/2017]. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-04_clopidogrel.pdf