

doi: 10.30827/ars.v66i4.33245

Artículos originales

Relevancia clínica de interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con diabetes y enfermedad renal: Estudio piloto

Clinical relevance of potential drug-drug interactions in diabetic patients with kidney disease: Pilot study

Lizette Rodríguez-Pacheco¹  0000-0002-1357-8261

Gregorio Centeno-Hoíl²  0009-0009-5031-6306

Javier Perera-Ríos¹  0000-0001-8779-7160

Mario Alberto Ramírez-Camacho²  0000-0003-4152-3118

Julio César Torres-Romero³  0000-0002-0417-0969

Norma Pérez-Herrera¹  0000-0003-1110-6153

Oscar Daniel Guzmán-Arredondo⁴  0000-0003-4385-1967

¹Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México.

²Centro de Información de Medicamentos y Farmacia Clínica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México.

³Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México.

⁴Unidad de Medicina Familiar No 60, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Yucatán, Mérida, México

Correspondencia

Javier Perera-Ríos
javier.perera@correo.uady.mx

Recibido: 21.03.2025

Aceptado: 27.06.2025

Publicado: 20.09.2025

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Unidad de Medicina Familiar No. 60 del IMSS por su apoyo para la realización del estudio y al Dr. Roberto Cedillo Rivera por sus observaciones y comentarios acerca del manuscrito.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: La enfermedad renal es la complicación más común de la Diabetes tipo 2. En México, las complicaciones de la diabetes son altamente prevalentes, como en Yucatán, donde se ha reportado que aproximadamente 38,4 % de los pacientes con diabetes también padecen enfermedad renal; y, la prescripción de múltiples medicamentos para su tratamiento representa un riesgo de interacciones farmacológicas que agraven la salud renal. El objetivo de este estudio fue identificar las interacciones farmacológicas potenciales y su nivel de relevancia clínica en la farmacoterapia de pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal.

Método: Se incluyeron 34 pacientes registrados en el Centro de Atención a la Diabetes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se recolectó información de la historia clínica y farmacoterapia mediante expedientes clínicos electrónicos. Las interacciones farmacológicas potenciales se evaluaron utilizando Micromedex®, considerando la relevancia clínica.

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue $59 \pm 9,6$ años; 76,5 % fueron mujeres y 94,1 % estuvieron polimedicados. Se identificaron 117 interacciones farmacológicas potenciales; el 82,5 % de los pacientes presentó al menos una, siendo la más frecuente metformina-hidroclorotiazida de relevancia clínica media. El rango de prescripción de medicamentos fue de 1 a 10, con un promedio de $6,09 \pm 2,3$. Metformina, alopurinol y clortalidona requirieron ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina.

Conclusiones: En este estudio se detectaron interacciones farmacológicas potenciales de relevancia clínica muy alta, alta y media en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal bajo tratamiento, lo cual podría agravar su salud y función renal.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas; Diabetes tipo 2; Enfermedad Renal Crónica.

Abstract

Introduction: Kidney disease is the most common complication of type 2 diabetes. In Mexico, diabetes-related complications are highly prevalent; for example, in Yucatán, approximately 38.4 % of patients with diabetes also suffer from chronic kidney disease; and the prescription of multiple drugs for its treatment increases the risk of drug-drug interactions that may further deteriorate renal function. The aim of this study was to identify potential drug-drug interactions and their level of clinical relevancy in the pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes and kidney disease.

Method: This study included 34 patients registered in the Diabetic Care Center program of the Mexican Social Security Institute. Information on clinical history and pharmacotherapy were collected through electronic clinical records. Potential drug interactions were evaluated using Micromedex® considering their clinical relevance.

Results: The mean age for the patients was 59 ± 9.6 years old; 76.5 % were women and 94.1 % were polymedicated. A total of 117 potential drug interactions were identified; 82.35 % presented at least one, the most frequent pDDI was metformin-hydrochlorothiazide of medium clinical relevance. The range of medication prescription was between 1 and 10 drugs, with an average of 6.09 ± 2.3 . Metformin, allopurinol and chlorthalidone require dose adjustment based on creatinine clearance.

Conclusions: In this study, potential drug interactions of very high, high and medium clinical relevance were detected in patients with type 2 diabetes and kidney disease under treatment, which could worsen their health and kidney function.

Keywords: Drug interactions; Type 2 Diabetes Mellitus; Chronic Kidney Disease.

Puntos clave

La diabetes tipo 2 (DT2) asociada con enfermedad renal crónica (ERC) es una condición clínica altamente prevalente, cuyo tratamiento complejo incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas (IF) clínicamente relevantes. Las IF pueden alterar la eficacia y seguridad del tratamiento y, representan un riesgo adicional para la salud del paciente.

Se evidencia la frecuencia y relevancia clínica de las IF en pacientes con DT2 y ERC en un entorno sanitario real. Además, se presentan herramientas visuales útiles para identificar las IF y priorizar intervenciones clínicas.

Los hallazgos subrayan la necesidad de la detección proactiva y evaluación de las IF como parte esencial del manejo clínico de pacientes con DT2 y ERC, considerando el ajuste oportuno de dosis con base en la función renal, lo que puede contribuir en la prevención de complicaciones graves, optimizar la farmacoterapia y mejorar los resultados en salud.

Introducción

El daño glomerular, la aterosclerosis y la polimedicación son los factores principales que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2)⁽¹⁾. Con respecto a la ERC, la prevalencia varía del 10 % al 13 % a nivel mundial, con tasas más altas en los países de ingresos bajos y medios⁽²⁾. Por otra parte, la DT2, es una de las causas más comunes de ERC y enfermedad renal crónica en etapa terminal (ERCT). A nivel mundial la DT2 contribuye con casi el 90 % de los diagnósticos de todos los tipos de diabetes y entre el 40-50 % de los pacientes con DT2 puede desarrollar ERC⁽³⁾.

En 2017 la prevalencia de ERC en México fue de 12,2 % y ocupó el octavo lugar con respecto a los casos de DT2, de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes^(4,5). En Yucatán, la prevalencia de DT2 por diagnóstico previo en pacientes de 20 años o más, fue de 9,2 % en 2012. El 38,4 % de estos pacientes presentó también ERC⁽⁵⁾.

En pacientes con DT2 y ERC la farmacoterapia suele ser compleja e involucra el uso de múltiples medicamentos para el control glucémico con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones. Sin embargo, la polimedicación incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas, especialmente en aquellos donde la función renal está comprometida, favoreciendo la acumulación de fármacos o sus metabolitos y requiriendo ajustes individualizados en las dosis prescritas^(6,7).

Una interacción farmacológica (IF) ocurre cuando los efectos de un medicamento son alterados por la presencia de otro u otros medicamentos, provocando cambios en los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de los medicamentos implicados⁽⁸⁾. Para identificar las IF existen múltiples bases de datos en la práctica clínica, por ejemplo, Micromedex^{®(9)}, una base de datos que proporciona información detallada y actualizada sobre medicamentos, interacciones farmacológicas, efectos adversos, dosis y guías de tratamiento, así como las posibles manifestaciones clínicas, gravedad y documentación que respalda la interacción, lo que permite una aproximación de la relevancia clínica.

La relevancia clínica de una IF se evalúa considerando su gravedad y la probabilidad de ocurrencia, esta última basada en la evidencia científica disponible. De acuerdo con Amariles et al.⁽¹⁰⁾, para estimar dicha probabilidad se deben consultar fuentes de la literatura científica. En la práctica clínica, este nivel puede considerarse un indicador de la probabilidad de ocurrencia de la IF.

Micromedex[®] clasifica las interacciones farmacológicas por su gravedad y la calidad de la documentación sobre esta, de tal manera que cuando una interacción farmacológica es clasificada como grave, sugiere que la interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves; cuando es moderada, la interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una modificación de la terapia; y cuando es leve, la interacción puede tener efectos clínicos limitados y los síntomas pueden incluir un aumento en la frecuencia o gravedad de los efectos adversos, pero generalmente no requerirán una modificación importante de la terapia⁽⁹⁾. En cuanto a la documentación, esta se clasifica como suficiente, buena o excelente. Esta evidencia se establece en tres categorías, con base en evidencia documentada sobre el resultado potencial para la salud del paciente; donde una evidencia excelente se refiere a que los estudios controlados han establecido claramente la existencia de una interacción; la evidencia buena, significa que la documentación sugiere plenamente que existe una interacción, pero faltan estudios bien controlados; y cuando es suficiente, se refiere a que la documentación disponible es escasa, pero consideraciones farmacológicas han llevado a los médicos a sospechar la existencia de una interacción; o la documentación es buena para un fármaco farmacológicamente similar⁽⁹⁾.

La combinación de la gravedad y la documentación de la interacción farmacológica potencial (IFP) permite establecer distintos niveles de relevancia clínica para una interacción farmacológica. El nivel 1 (muy alta) corresponde a interacciones resultantes de combinaciones clasificadas como grave y excelente o grave y buena, en las cuales el uso simultáneo de los medicamentos está absolutamente contraindicado. El nivel 2 (alta) incluye interacciones graves y suficiente, moderadas y excelente, o moderadas y buena, en las que se recomienda ajustar la pauta posológica y monitorear signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, preferentemente de forma cuantitativa. El nivel 3 (media) abarca combinaciones moderadas y suficiente, leves y excelente, o leves y buena, donde también se requiere ajuste de la posología o seguimiento clínico detallado. Finalmente, el nivel 4 (baja) se refiere a interacciones leves y suficiente, consideradas de escasa relevancia clínica⁽⁹⁾.

Evaluar la relevancia clínica de las IFP es fundamental para garantizar la seguridad del paciente y optimizar los resultados terapéuticos esperados. Esta evaluación adquiere particular importancia en poblaciones vulnerables, como aquellos pacientes con multimorbilidades, tal es el caso de los pacientes con diabetes y enfermedad renal, quienes presentan un mayor riesgo de sufrir consecuencias clínicas negativas debido a la complejidad del tratamiento farmacológico y las alteraciones fisiopatológicas propias de ambas condiciones⁽¹¹⁾. La identificación y análisis de la relevancia clínica de las IFP no solo permite evitar desenlaces fatales, sino que también proporciona al médico información para una toma de decisiones mejor informada durante la prescripción.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar las IFP y su nivel de relevancia clínica en la farmacoterapia de pacientes con DT2 recién diagnosticados con enfermedad renal de una clínica de primer nivel de atención del Estado de Yucatán, al sureste de México.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, exploratorio, unicéntrico, en la Unidad de Medicina Familiar No. 60 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El estudio fue aprobado por el comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (Comité de Ética en Investigación No. 32028) el 12 de diciembre de 2022 y fue clasificado como de riesgo mínimo. Todos los pacientes firmaron el formato de consentimiento informado y se garantizó la confidencialidad de los datos. La muestra fue seleccionada por conveniencia. Un total de 34 pacientes fueron incluidos, quienes fueron adultos ≥ 18 años que consultaron en el Centro de Atención a la Diabetes del IMSS (CADIMSS), que estuvieran diagnosticados con DT2. La recolección de datos se realizó entre enero y marzo del 2023.

La información de la historia clínica y el tratamiento farmacológico fue extraída del sistema de prescripción electrónica del IMSS y capturada en una base de datos. El diagnóstico de DT2 fue realizado de acuerdo a los criterios del protocolo de atención integral y los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽¹²⁾, basándose en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6,5 % o mayores; niveles de glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl (7,0 mmol/l) o superiores (sin ingesta calórica durante al menos 8 horas); glucosa plasmática aleatoria de 11,1 mmol/l o 200 mg/dl o superior en pacientes con síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) o crisis hiperglucémica. Los valores de HbA1c se definieron de acuerdo con las metas de control glucémico para la diabetes, de acuerdo con la ADA⁽¹²⁾, donde: control glucémico $< 7\%$ y sin control glucémico $\geq 7\%$.

El diagnóstico de enfermedad renal se realizó de acuerdo con los criterios de la guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁽¹³⁾. Para efectos del estudio se calculó la estimación de la tasa de filtrado glomerular (eTFG), para el cálculo se utilizaron datos de creatinina sérica (mg/dl), edad y sexo, empleando la fórmula CKD-EPI. El aclaramiento de creatinina se estimó con la prueba de orina de 24 horas.

Las comorbilidades de los participantes se tomaron del sistema electrónico del expediente médico de cada paciente, el cual utiliza la clasificación de enfermedades CIE-11⁽¹⁴⁾.

Clasificación de los medicamentos

Los medicamentos fueron agrupados de acuerdo con los primeros tres niveles del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC), un sistema de clasificación que organiza los fármacos según el órgano o sistema en el que actúan, sus propiedades terapéuticas y sus características químicas⁽¹⁵⁾.

Identificación de interacciones farmacológicas potenciales

Se realizó la búsqueda de IFP entre los medicamentos prescritos a todos los pacientes, utilizando la base de datos Micromedex®. Una vez identificadas, se describió el posible resultado de la interacción, el nivel de gravedad y el grado de documentación disponible.

Relevancia clínica de interacciones farmacológicas potenciales

A partir de los indicadores previamente descritos (gravedad y documentación) se determinó el nivel de relevancia clínica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, las variables cualitativas se presentaron a través de frecuencias y porcentajes, en el caso de los datos cuantitativos se presentaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, según su normalidad. Se empleó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v. 22. Para el mapeo de redes de IFP se utilizó el software Gephi®. Se calcularon indicadores para obtener una visión general de la red y para la distribución de los nodos se utilizó el modelo ForceAtlas 2.

Resultados

Un total de 34 pacientes con DT2 y ERC fueron evaluados. El promedio de edad de los pacientes fue menor de 60 años, en su mayoría fueron mujeres y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial. La mayoría de los pacientes presentó hiperglucemia y polimedicación. Las características de la población se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de la población de estudio.

Variables	n (%)
Edad (años)	59,20 ± 9,61 ^a
Sexo	
Masculino	8 (23,50)
Femenino	26 (76,50)
Duración de la DT2 (años)	
<5	17 (50)
≥5	17 (50)
Polimedicación	32 (94,10)
Comorbilidades	
Hipertensión	26 (76,50)
Dislipidemia	13 (38,20)
HbA1c (%)	7,37 (4,60 - 14) ^b
Control glucémico	15 (44,10)
Descontrol glucémico	19 (55,90)
Creatinina en suero (mg/dl)	1,11 (± 0.42) ^a
Albuminuria (mg/g)	37,75 (0 - 321,49) ^b

Variables	n (%)
TFG (ml/min por 1.73 m ²)	
≥ 90	8 (23,53)
60-89	13 (38,24)
45-59	5 (14,70)
30-44	8 (23,53)
15-29	0 (0)
<15	0 (0)

^aMedia ± DE, ^bMediana y rango.

^{DT2}: Diabetes tipo 2, ^{HbA1c}: Hemoglobina glucosilada A1c, ^{TFG}: Tasa de filtrado glomerular.

Las 34 prescripciones fueron analizadas utilizando Micromedex®. Después de los medicamentos utilizados en el tratamiento para la DT2 (19 %), los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, y los antiinflamatorios y antirreumáticos fueron los medicamentos más frecuentes (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación sistemática de medicamentos prescritos según la clasificación ATC entre la población de estudio.

Código	Clasificación	n = 41 (%)
A10	Fármacos utilizados en diabetes	8 (19,51)
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	5 (12,19)
M01	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	4 (9,75)
C03	Diuréticos	3 (7,31)
N06	Psicoanalépticos	3 (7,31)
C08	Bloqueadores de los canales de calcio	2 (4,87)
C10	Agentes modificadores de lípidos	2 (4,87)
B01	Agentes antitrombóticos	2 (4,87)
A02	Fármacos para trastornos relacionados con el ácido	2 (4,87)
N02	Analgésicos	1 (2,43)
C07	Agentes betabloqueantes	1 (2,43)
M04	Preparaciones antigota	1 (2,43)
D07	Corticosteroides, preparados dermatológicos	1 (2,43)
N05	Psicolépticos	1 (2,43)
J01	Antibacterianos para uso sistémico	1 (2,43)
G04	Fármacos utilizados en la hipertrofia prostática benigna	1 (2,43)
L02	Terapia endocrina	1 (2,43)
J02	Antimicóticos para uso sistémico	1 (2,43)
A11	Vitaminas	1 (2,43)

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.¹⁵

Respecto al número de medicamentos prescritos, se identificó un promedio de 6,09 ± 2,35 medicamentos, con un rango de uno a diez medicamentos por paciente. Un total de 117 IFP fueron identificadas, 28 de los 34 pacientes del estudio (82,3 %) presentaron IFP, con una media de 4,11 ± 2,60 IFP por paciente.

De las 117 IFP, se visualizaron un total de 41 fármacos a través del mapeo de la red de IFP, posicionando a la metformina como el fármaco involucrado en el mayor número de IFP (Figura 1).

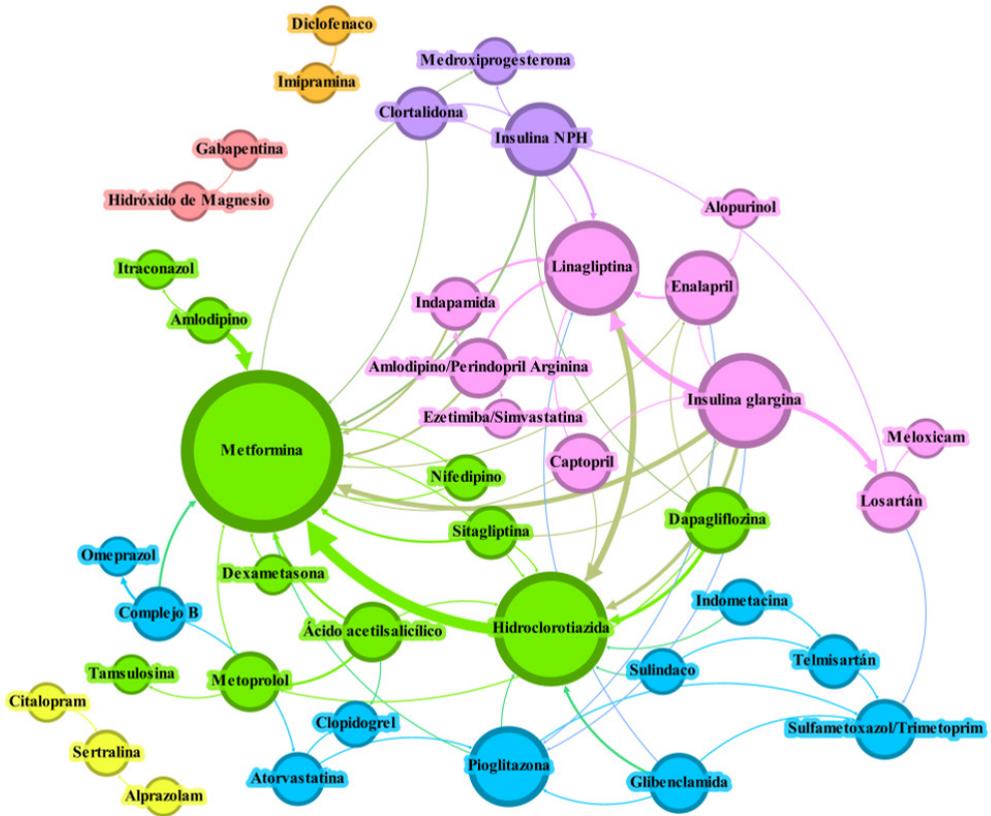


Figura 1. Mapeo de redes de interacciones farmacológicas potenciales.

Cada nodo representa un fármaco y su tamaño representa la frecuencia. Los bordes representan las interacciones y su amplitud su frecuencia. La afinidad de las interacciones se representa mediante colores.

La interacción entre las IFP y su gravedad y la posible nefrotoxicidad o disfunción renal encontrada en esta población se presenta en la Figura 2.

	Alopurinol	Alprazolam	Amlodipino	Amlodipino/Perindopril Arginina	Ácido acetilsalicílico	Atorvastatina	Captopril	Citalopram	Complejo B	Clortalidona	Clopidogrel	Dapagliflozina	Dexametasona	Diclofenaco	Enalapril	Ezetimiba/Simvastatina	Gabapentina	Gilbenclamida	Hidroclorotiazida	Hidróxido de magnesio	Imipramina	Indapamida	Indometacina	Insulina glargina	Insulina NPH	Itraconazol	Linagliptina	Losartán	Medroxiprogesterona	Meloxicam	Metformina	Metoprolol	Nifedipino	Omeprazol	Pioglitazona	Sertralina	Sitagliptina	Sulindaco	Sulfametoxazol/Trimetoprim	Telmisartán	Tamsulosina												
Alopurinol	■																																																				
Alprazolam	■	■																																																			
Amlodipino			■																																																		
Amlodipino/Perindopril Arginina				■																																																	
Ácido acetilsalicílico					■															*																																	
Atorvastatina						■																																															
Captopril							■																																														
Citalopram								■																																													
Complejo B									■																																												
Clortalidona										■																																											
Clopidogrel											■																																										
Dapagliflozina												■																																									
Dexametasona													■																																								
Diclofenaco														■																																							
Enalapril															■																																						
Ezetimiba/Simvastatina																■																																					
Gabapentina																	■																																				
Gilbenclamida																		■																																			
Hidroclorotiazida																			■																																		
Hidróxido de magnesio																				■																																	
Imipramina																						■																															
Indapamida																							■																														
Indometacina																								■																													
Insulina glargina																									■																												
Insulina NPH																										■																											
Itraconazol																											■																										
Linagliptina																												■																									
Losartán																														■																							
Medroxiprogesterona																																																					
Meloxicam																																																					
Metformina																																																					
Metoprolol																																																					
Nifedipino																																																					
Omeprazol																																																					
Pioglitazona																																																					
Sertralina																																																					
Sitagliptina																																																					
Sulindaco																																																					
Sulfametoxazol/Trimetoprim																																																					
Telmisartán																																																					
Tamsulosina																																																					

Figura 2. Cuadro de gravedad de interacciones farmacológicas potenciales.

*: La posible interacción fármaco-fármaco puede dar lugar a la nefrotoxicidad o disfunción renal.
 Rojo: IFP grave, Naranja: IFP moderada, Verde: IFP no encontrada.

Se encontró que el 82,35 % de los participantes presentó al menos una IFP, de las cuales el 47 % fueron graves y el 53 % moderadas. Respecto a la evidencia que sustenta las IFP identificadas en el estudio, 96 de las 117 (82,05 %) fueron clasificadas con evidencia suficiente, 16 (13,67 %) con evidencia buena y 5 (4,27 %) con evidencia excelente. Se identificó un 5,98 % de IFP de relevancia clínica muy alta, 53 % de relevancia clínica alta y 41,02 % de relevancia clínica media. Para cada nivel de relevancia clínica, las IFP más frecuentes fueron metformina-hidroclorotiazida (11,7 %), insulina glargina-linagliptina (5,85 %), linagliptina-hidroclorotiazida (5,85 %) y amlodipino-metformina (5,85 %) de relevancia clínica alta y media. No se encontró ninguna interacción farmacológica potencial de relevancia clínica muy alta con una frecuencia superior a uno (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de interacciones farmacológicas potenciales y su nivel de relevancia clínica (n=117).

Combinación	Gravedad	Evidencia	Resultado de la interacción	Relevancia clínica	n (%)
Metformina - Hidroclorotiazida	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	10 (11,7)
Insulina Glargina - Linagliptina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	5 (5,85)
Linagliptina - Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	5 (5,85)
Amlodipino - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	5 (5,85)
Insulina Glargina - Metformina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	4 (4,68)
Insulina Glargina - Losartán	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	4 (4,68)
Dapagliflozina -Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	3 (3,51)
Insulina Glargina - Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	3 (3,51)
Metformina - Nifedipino	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	2 (2,34)
Complejo B- Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	2 (2,34)
Complejo B – Omeprazol	Moderada	Buena	Puede provocar una disminución de la absorción de cianocobalamina	Alta	2 (2,34)

Combinación	Gravedad	Evidencia	Resultado de la interacción	Relevancia clínica	n (%)
Indapamida - Linagliptina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	2 (2,34)
Amlodipino/Perindopril Arginina - Linagliptina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	2 (2,34)
Amlodipino/Perindopril Arginina - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	2 (2,34)
Amlodipino/Perindopril Arginina - Indapamida	Moderada	Suficiente	Puede resultar en una reducción de la presión arterial	Media	2 (2,34)
Indapamida - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Media	2 (2,34)
Glibenclamida - Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	2 (2,34)
Insulina NPH - Linagliptina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	2 (2,34)
Insulina NPH - Metformina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	2 (2,34)
Ácido acetilsalicílico - Metformina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	2 (2,34)
Ácido acetilsalicílico - Metoprolol	Moderada	Buena	Puede resultar en una reducción de la presión arterial	Alta	2 (2,34)
Enalapril - Linagliptina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	2 (2,34)
Sitagliptina - Metformina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	2 (2,34)
Gabapentina - Hidróxido de Magnesio	Moderada	Buena	Puede resultar en una disminución de la biodisponibilidad de gabapentina	Alta	1 (1,17)
Losartán - Meloxicam	Moderada	Excelente	Puede provocar una reducción del efecto antihipertensivo y disfunción renal y/o aumento de la presión arterial	Alta	1 (1,17)
Dapaglifozina - Insulina Glargina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Pioglitazona - Metformina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Amlodipino/Perindopril Arginina/Indapamida - Ezetimiba/Simvastatina	Grave	Buena	Mayor exposición a simvastatina y mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis.	Alta	1 (1,17)

Combinación	Gravedad	Evidencia	Resultado de la interacción	Relevancia clínica	n (%)
Losartán - Sulfametoxazol/Trimetoprim	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipercalcemia.	Alta	1 (1,17)
Glibenclamida - Pioglitazona	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Glibenclamida - Sulfametoxazol/Trimetoprim	Grave	Buena	Mayor riesgo de hipoglucemia	Muy alta	1 (1,17)
Pioglitazona - Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	1 (1,17)
Sulindac - Hidroclorotiazida	Grave	Buena	Eficacia diurética reducida y posible nefrotoxicidad	Muy alta	1 (1,17)
Telmisartán - Sulfametoxazol/Trimetoprim	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipercalcemia.	Alta	1 (1,17)
Atorvastatina - Pioglitazona	Moderada	Buena	Puede provocar una disminución de las concentraciones séricas de pioglitazona	Alta	1 (1,17)
Pioglitazona - Sulfametoxazol/Trimetoprim	Moderada	Suficiente	Aumento de la exposición a pioglitazona	Media	1 (1,17)
Sulindaco - Telmisartán	Moderada	Excelente	Efecto antihipertensivo reducido y disfunción renal y/o aumento de la presión arterial	Alta	1 (1,17)
Clortalidona - Insulina NPH	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	1 (1,17)
Clortalidona - Linagliptina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Alta	1 (1,17)
Clortalidona - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico.	Media	1 (1,17)
Insulina NPH - Losartan	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Ácido acetilsalicílico - Clopidogrel	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de sangrado	Alta	1 (1,17)

Combinación	Gravedad	Evidencia	Resultado de la interacción	Relevancia clínica	n (%)
Atorvastatina - Clopidogrel	Moderada	Excelente	Disminución de la formación del metabolito activo del clopidogrel, lo que da lugar a una alta reactividad plaquetaria durante el tratamiento	Alta	1 (1,17)
Dapaglifozina – Metoprolol	Moderada	Buena	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Metoprolol – Tamsulosina	Moderada	Buena	Respuesta hipotensora exagerada a la primera dosis del alfabloqueante	Alta	1 (1,17)
Metoprolol – Metformina	Moderada	Buena	Puede provocar hipoglucemia o hiperglucemia; disminución de los síntomas de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Indometacina – Hidroclorotiazida	Grave	Buena	Eficacia diurética reducida y posible nefrotoxicidad	Muy alta	1 (1,17)
Glibenclamida - Linagliptina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Indometacina - Telmisartán	Moderada	Excelente	Efecto antihipertensivo reducido y disfunción renal y/o aumento de la presión arterial	Alta	1 (1,17)
Alopurinol - Enalapril	Grave	Suficiente	Reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas, espasmo coronario anafiláctico)	Alta	1 (1,17)
Dapaglifozin - Enalapril	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Enalapril - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Complejo B - Atorvastatina	Grave	Buena	Mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis	Muy alta	1 (1,17)
Captopril - Insulina Glargina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Captopril - Linagliptina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Captopril - Hidroclorotiazida	Moderada	Suficiente	Puede provocar una reducción de la presión arterial	Media	1 (1,17)
Captopril - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)

Combinación	Gravedad	Evidencia	Resultado de la interacción	Relevancia clínica	n (%)
Dapaglifozina - Insulina NPH	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Diclofenaco - Imipramina	Grave	Excelente	Mayor riesgo de sangrado	Muy alta	1 (1,17)
Insulina NPH - Medroxiprogesterona	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y mayor requerimiento de insulina	Media	1 (1,17)
Metformina - Medroxiprogesterona	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico.	Media	1 (1,17)
Dexametasona - Metformina	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico.	Media	1 (1,17)
Insulina Glargina – Pioglitazona	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca; Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Insulina Glargina - Enalapril	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Enalapril - Pioglitazona	Moderada	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Media	1 (1,17)
Insulina Glargina – Sitagliptina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hipoglucemia	Alta	1 (1,17)
Sitagliptina - Hidroclorotiazida	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de hiperglucemia y posible pérdida del control glucémico	Alta	1 (1,17)
Ácido acetilsalicílico - Hidroclorotiazida	Grave	Buena	Eficacia diurética reducida y posible nefrotoxicidad	Muy alta	1 (1,17)
Citalopram – Sertralina	Grave	Suficiente	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico y mayor riesgo de prolongación del intervalo QT	Alta	1 (1,17)
Alprazolam - Sertralina	Moderada	Buena	Mayor riesgo de deterioro psicomotor y sedación	Alta	1 (1,17)
Amlodipino - Itraconazol	Grave	Suficiente	Mayor exposición a amlodipino y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva	Alta	1 (1,17)

De los 42 medicamentos analizados, se identificó que tres de ellos requerirían un ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina: metformina, alopurinol y clortalidona.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo detectar las IFP y su nivel de relevancia en pacientes con DT2 y ERC, con el propósito de identificar potenciales efectos adversos por el uso de múltiples fármacos en su tratamiento, y revalorizar su administración para la seguridad y efectividad del tratamiento.

La IFP constituye un problema silencioso a nivel global, principalmente en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en países en desarrollo. En la actualidad, los estudios centrados en las IFP son especialmente relevantes en esta población, debido a que ciertos medicamentos pueden agravar la lesión renal, riesgo que se incrementa al ser combinados con otros medicamentos⁽¹⁶⁾.

Se encontró que el promedio de uso de medicamentos fue seis, con un rango de uno a diez medicamentos por paciente. Este promedio supera lo reportado por Pagotto et al.⁽¹⁷⁾, en Brasil en 2023, quienes documentaron un promedio de medicamentos fue de 5,3 en pacientes adultos con DT2. Un estudio similar realizado en Nepal en 2021, que incluyó pacientes diagnosticados con ERC, encontró que el número de medicamentos por pacientes fue de 6,1⁽¹⁸⁾.

Los medicamentos prescritos con mayor frecuencia, después de los antidiabéticos, fueron los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los antiinflamatorios y antirreumáticos. La farmacoterapia puede verse influenciada por la presencia de comorbilidades, especialmente en el contexto de la prevención de complicaciones micro y macrovasculares. En pacientes con diabetes y albuminuria, existe evidencia que respalda el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) debido a su efecto renoprotector⁽¹⁹⁾. Hallazgos recientes destacan el beneficio del uso de diuréticos tiazídicos para la reducción de eventos cardiovasculares⁽²⁰⁾. Sin embargo, aunque el uso de ciertos medicamentos es beneficioso de manera individual y existen interacciones farmacológicas beneficiosas con fines terapéuticos para tratar la disglucemia, hay evidencia de que las IFP pueden afectar el control glucémico y la función renal e incluso poner en riesgo la vida del paciente⁽²¹⁾.

La frecuencia de IFP observada fue de 82,35 %, mayor a lo reportado por Palacios-Rosas⁽⁶⁾, donde el 78 % de los pacientes de un servicio de medicina interna en México presentaron al menos una IFP. Santos-Díaz et al.⁽²²⁾, en 2020, también identificaron una alta incidencia de IFP en pacientes con ERC; aproximadamente el 60,3 % de los pacientes presentó de 1 a 10 IFP.

La interacción más frecuente se observó entre metformina e hidroclorotiazida, clasificada con relevancia clínica moderada. Los diuréticos tiazídicos son medicamentos que interactúan principalmente con antidiabéticos orales, pero estas interacciones pueden reducir la efectividad del antidiabético oral, aumentando la resistencia a la Insulina y los niveles de glucosa plasmática, debido a la disminución de los niveles de potasio^(23,24), la segunda interacción más común se observó entre insulina glargina y linagliptina, clasificada como de relevancia clínica alta.

De acuerdo con la gravedad de las IFP, se encontró que el 47 % de las IFP fueron mayores y más del 50 % fueron moderadas, similar a lo descrito por Khanna et al.⁽²⁵⁾, en 2024, donde se observó una mayor frecuencia de IFP moderadas (78,3 %) en pacientes con ERC. Además, es importante destacar que algunas de las IFP encontradas entre los medicamentos consumidos en este grupo de pacientes pueden generar complicaciones renales⁽²⁶⁾.

De acuerdo con la evidencia, aproximadamente el 82,05 % de las IFP observadas corresponden a la categoría de documentación suficiente, el 13,67 % con buena documentación y el 4,27 % con documentación excelente. Estos resultados son diferentes en lo reportado por Zafar et al.⁽²⁷⁾, en 2023, donde se encontró evidencia suficiente en la mayoría de las IFP de pacientes con ERC.

Por otro lado, estudios previos han mostrado resultados sobre el uso de diuréticos tiazídicos para prevenir el daño renal en pacientes con ERC⁽²⁸⁾. Algunos estudios, como el realizado por Bezerra et al.⁽²⁹⁾, sugieren que las tiazidas podrían no reducir eficazmente la presión arterial y afectar el equilibrio electrolítico y la función renal en pacientes con ERC, otras investigaciones indican que estos diuréticos siguen siendo efectivos para reducir la presión arterial en etapas avanzadas de la ERC y en pacientes con DT2^(27,28).

Netere et al.⁽³⁰⁾, en 2021, realizaron una comparación entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los diuréticos tiazídicos versus los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en pacientes con diabetes, la cual demostró que los BCC están asociados con un menor riesgo de eventos renales en comparación con las tiazidas, lo que resalta la importancia de elegir el diurético adecuado para la protección renal en los pacientes con diabetes.

Metformina, alopurinol y clortalidona fueron los medicamentos que, dependiendo de la función renal, requerirían un ajuste de dosis en los participantes de este estudio. Kuan et al.⁽³¹⁾, en 2021, han demostrado que estos medicamentos pueden ser utilizados en pacientes con daño renal si se reduce la dosis, enfocándose en mantener las concentraciones plasmáticas dentro de límites seguros, lo que resalta la necesidad de estrategias de dosificación personalizadas basadas en la función renal para garantizar la eficacia y la seguridad.

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que identifiquen IFP y su nivel de relevancia clínica en pacientes con DT2 y daño renal en tratamiento bajo el sistema de salud en México, por lo que la relevancia de este estudio señala la importancia de su detección temprana y deja abierta una importante línea de investigación respecto a su presencia y significado para prevenir, reducir y controlar las complicaciones renales derivadas de la farmacoterapia en este tipo de pacientes.

La limitación de este estudio es el reducido número de pacientes que se pudieron incluir, que no representa a los pacientes del CADIMSS, sin embargo, este estudio piloto brinda las bases para conducir un estudio más amplio que permita hacer inferencias sobre la farmacoterapia de los pacientes con DT2 y ERC del sistema de salud en Yucatán y México, y permite la esquematización bajo una descripción lógica y racional.

Conclusión

En este estudio exploratorio, se encontró que la mayoría de los pacientes con DT2 y ERC presentan polimedicación con IFP graves y moderadas, en su mayoría de relevancia clínica alta. La IFP más frecuente fue metformina - hidrocortiazida, con relevancia clínica media. Metformina, alopurinol y clortalidona fueron fármacos prescritos en este grupo de pacientes que requieren ajuste de dosis. Estos hallazgos resaltan la importancia de analizar la prescripción médica para la identificación de IFP que pudieran afectar la seguridad y efectividad de los medicamentos en este grupo de pacientes. Se requieren estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y evaluar su impacto clínico.

Bibliografía

1. Kaur A, Sharma GS, Kumbala DR. Acute kidney injury in diabetic patients: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 26;102(21):e33888. doi: 10.1097/MD.00000000000033888.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011) 2022;12(1): 7–11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003
3. Xie D, Ma T, Cui H, Li J, Zhang A, Sheng Z, et al. Global burden and influencing factors of chronic kidney disease due to type 2 diabetes in adults aged 20–59 years, 1990–2019. *Sci Rep*. 2023;13(1):20234. doi: 10.1038/s41598-023-47091-y.
4. Argaiz RE, Morales-Juárez L, Razo C, Ong L, Rafferty Q, Rincón-Pedrero R, et al. La carga de enfermedad renal crónica en México. Análisis de datos basado en el estudio Global Burden of Disease *Gac Méd Méx*. 2023; 159(6): 501-508. doi:10.24875/gmm.23000393.
5. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in Mexico: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65(1):163–168.

6. Palacios-Rosas E, León-Domínguez M, Castro-Pastrana L. Prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital general de México. *An Fac med.* 2021;82(3):206–216. doi:10.15381/anales.v82i3.21176
7. Schulman-Rosenbaum RC, editor. *Diabetes management in hospitalized patients: A comprehensive clinical guide.* Cham: Springer International Publishing; 2023.
8. Rajput HS, Shah N, Hadia R. Drug Interaction: A Common Perspective. In: *Multidisciplinary Approaches in Pharmaceutical Sciences.* B P International; 2023.11–19 p.
9. Micromedex. Merative; 2024. <https://www.micromedexsolutions.com>
10. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: Aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Medicina Clinica.* 2007;129(1)27–35. doi: 10.1157/13106681
11. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenth SM, Noman M, John C, et al. The bidirectional link between diabetes and kidney disease: Mechanisms and management. *Cureus.* 2023;15(9):e45615. doi: 10.7759/cureus.45615
12. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 2024;47:S20–42. doi: 10.2337/dc24-S002
13. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4):S117–314.
14. Organización Mundial de la Salud. (2019). *Clasificación Internacional de Enfermedades, Undécima Revisión (CIE-11).*
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD index.*
16. Hammoud KM, Sridhar SB, Rabhani SA, Kurian MT. Evaluation of potential drug-drug interactions and adverse drug reactions among chronic kidney disease patients: An experience from United Arab Emirates. *Trop J Pharm Res.* 2022;21(4):853–61. doi: 10.4314/tjpr.v21i4.24.
17. Pagotto V, Dias DM, Pezarini L de O, Sousa JM, Oliveira MD da S, Lima J de OR e. Polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos e idosos com diabetes mellitus: estudo transversal. *Rev Recien - Rev Cient Enferm.* 2023;13(41):540–50. doi: 10.24276/rrecien2023.13.41.540-550
18. Chaudhary SK, Manadhar N, Adhikari L. Polypharmacy and potential drug-drug interactions among medications prescribed to chronic kidney disease patients. *Janaki Med Coll J Med Sci.* 2021;9(1):25–32. doi: 10.3126/jmcjms.v9i1.38047.
19. Elsaifa E, Ali PZ. Protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) on microalbuminuria in diabetic patients. *Clin Diabetol.* 2020;9(3):193–200. doi: 10.5603/dk.2020.0002
20. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the thiazide-like diuretics: Review of hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35(7):573–86. doi: 10.1093/ajh/hpac048.
21. Papotti B, Marchi C, Adorni MP, Potì F. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: The impact of renal impairment. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;2:100020. doi: 10.1016/j.crp-phar.2021.100020.
22. Santos-Díaz G, Pérez-Pico AM, Suárez-Santisteban MÁ, García-Bernalt V, Mayordomo R, Dorado P. Prevalence of potential drug-drug interaction risk among chronic kidney disease patients in a Spanish hospital. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):713. doi: 10.3390/pharmaceutics12080713
23. Lin Z, Wong LYF, Cheung BMY. Diuretic-induced hypokalaemia: an updated review. *Postgrad Med J.* 2022;98(1160):477–82. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139701
24. de Oliveira Borelli FA. A hipopotassemia como efeito adverso dos diuréticos tiazídicos. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2021;28(4):288–92. doi: 10.47870/1519-7522/20212804288-92

- 25.** Khanna J, Kumar S, Mehta S, Chaudhary J, Jain A. Clinical pertinence and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study. *J Pharm Technol.* 2024;40(3):142–51. doi: 10.1177/87551225241241977.
- 26.** Baburaj G, Thomas L, Rao M. Potential Drug Interactions of Repurposed COVID-19 Drugs with Lung Cancer Pharmacotherapies. *Arch Med Res.* 2021;52(3):261-269. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.11.006.
- 27.** Zafar R, Rehman IU, Shah Y, Ming LC, Goh HP, Goh KW. Comparative analysis of potential drug-drug interactions in a public and private hospital among chronic kidney disease patients in Khyber Pakhtunkhwa: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(9):e0291417. doi: 10.1371/journal.pone.0291417
- 28.** Teles F, Peçanha de Miranda Coelho JA, Albino RM, Verçosa Pacheco FC, Rodrigues de Oliveira E, Silveira MAD et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2163903. doi: 10.1080/0886022X.2022.2163903.
- 29.** Bezerra R, Farias Filho FT de, Feitosa A, Nadruz W, Brandão AA, Barroso WKS. Suspension of thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. Time to review an old concept. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(9):e20230115. doi: 10.36660/abc.20230115
- 30.** Netere AK, Muhammad EA, Asres MS, Teklie MT. Renal outcomes of diabetic patients treated with combination therapy of ACE inhibitors plus either thiazide diuretics or calcium channel blockers: comparative retrospective cohort study in Northwestern Ethiopia. *BMJ Open.* 2021;11(11):e048442. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048442.
- 31.** Kuan IHS, Wilson LC, Leishman JC, Cosgrove S, Walker RJ, Putt TL, et al. Metformin doses to ensure efficacy and safety in patients with reduced kidney function. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246247. doi: 10.1371/journal.pone.0246247