



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Farmacia**

**Medicamentos, prescripción, reacciones
adversas y las potenciales interacciones
medicamentosas de los fármacos en
afiliados de PAMI**

N° 571

Carlina Tommasi

**Tutoras: Dra. Ana María Menéndez y
Dra. Hilda Rapisardi**

**Departamento de Investigaciones
2012**

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

Agradecimientos

A Hilda Rapisardi y Ana María Menéndez, por su incondicional apoyo, su tiempo y dedicación y por su constante estimulación a lo largo de la realización de este trabajo.

Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, en especial a Daniel Domsbian, por su disposición en el aporte de información.

A Andrea Paura, por sus acertadas observaciones y su empuje.

A Mariano Nuñez quién se puso a completa disposición para canalizar dudas en cuanto a las interacciones farmacológicas.

A Ana María Aljancic por su colaboración en la redacción.

Al Ingeniero José Escobedo, por su ayuda en la tabulación de datos.

A Alejandra Berola, mi madre, quién me brindó la libertad de acceder a sus pacientes, para la obtención de datos utilizados en este trabajo.

Al cuerpo institucional y educacional de la Universidad de Belgrano quienes me formaron a lo largo de toda mi carrera.

Índice

Introducción.....	6
Objetivo.....	8
Materiales y Métodos.....	9
Parte I.....	10
1. Atención farmacéutica.....	10
2. El Medicamento.....	13
2.1 Composición del medicamento.....	13
2.1.1 Principio activo.....	13
2.1.2 Excipiente.....	13
2.2 Diferencias entre droga, fármaco, medicamento.....	14
2.2.1 Droga.....	14
2.2.2 Fármaco.....	14
2.2.3 Medicamento.....	14
2.3 Clasificación de fármacos.....	15
2.3.1 Según su nombre.....	15
2.3.2 Según su estructura.....	15
2.3.3 Según su origen.....	15
2.3.4 Por su modo de acción.....	16
2.3.5 Por la naturaleza de la enfermedad.....	16
2.3.6 Por la estructura química.....	17
2.3.7 Otros tipos de clasificación.....	17
2.4 Vías de administración de los fármacos.....	18
2.4.1 Vía bucal.....	18
2.4.2 Vía parenteral.....	19
2.4.3 Vía intradérmica.....	20
2.4.4 Vía intraperitoneal.....	20
2.4.5 Vía intracardiaca.....	20
2.4.6 Vía intraarterial.....	20
2.4.7 Vía subaracnoidea o intratecal.....	21
2.4.8 Vía intraósea.....	21
2.4.9 Vía rectal.....	21
2.4.10 Vía inhalatoria.....	22
2.4.11 Vía tópica.....	22

2.4.12	Otras vías de administración.....	22
3.	La receta.....	23
3.1	Origen de la receta.....	23
3.2	Definición.....	24
3.3	Regulación de la prescripción y dispensación.....	24
3.4	Estructura de la receta médica.....	25
3.5	Tipos de receta.....	26
3.5.1	Recetas Magistrales.....	26
3.5.2	Receta Oficial.....	26
3.5.2.1	Venta libre.....	26
3.5.2.2	Venta bajo receta.....	27
3.5.2.3	Venta bajo receta archivada.....	27
3.5.2.4	Venta bajo receta y decreto.....	27
4.	Reacciones adversas a los medicamentos.....	28
4.1	Mecanismos para que ocurra una reacción adversa.....	29
4.1.1	Relacionadas con la dosis.....	29
4.1.1.1	Modificaciones farmacocinéticas.....	29
4.1.1.2	Modificaciones farmacodinámicas.....	29
4.1.2	No relacionadas con la dosis.....	30
4.1.2.1	Mecanismos inmunológicos.....	30
4.1.2.2	Mecanismos farmacogenéticos.....	31
4.1.3	Interacción fármaco – infección vírica.....	31
4.1.4	Fármacos administrados en forma prolongada.....	31
4.1.5	Fenómenos diferidos.....	31
5.	Interacciones de medicamentos.....	32
5.1	Tipos de interacciones.....	33
5.1.1	De carácter farmacéutico.....	33
5.1.2	De carácter farmacocinético.....	33
5.1.2.1	Interacciones relacionadas con la absorción.....	34
5.1.2.2	Interacciones relacionadas con la distribución.....	35
5.1.2.3	Interacciones relacionadas con el metabolismo.....	36
5.1.2.4	Interacciones relacionadas con la eliminación.....	37
5.1.2.5	Moléculas de transporte.....	38
5.1.3	De carácter termodinámico.....	39
5.1.3.1	Interacciones a nivel de receptor.....	39
5.1.3.2	Interacciones a nivel del mismo sistema fisiológico.....	39

5.1.3.3 Alteraciones del balance hidroelectrolítico.....	39
5.2 Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas.....	40
5.2.1 Dependientes del fármaco.....	40
5.2.2 Dependiente del Paciente.....	40
5.3 Fármacos implicados más frecuentemente en una interacción.....	40
6. Influencia de la edad en la respuesta a los fármacos.....	42
6.1 Factores farmacocinéticos.....	42
6.1.1 Absorción.....	42
6.1.2 Distribución.....	43
6.1.3 Metabolismo.....	43
6.1.4 Excreción renal.....	44
6.2 Factores farmacodinámicos.....	44
6.3 Otros factores que afectan la respuesta.....	44
Parte II.....	45
Estudio de relevamiento de campo.....	45
Resultados y Discusión.....	47
Conclusiones.....	54
Bibliografía.....	56
Anexos.....	59
Anexo I. Apotheke MR.....	56
Anexo II. Planes de PAMI.....	61
Anexo III. Potenciales interacciones medicamentosas encontradas en las prescripciones auditadas.....	62
Anexo IV. Ensayo MEDAL.....	75
Anexo V. Tablas.....	77
Anexo VI. Substratos e inhibidores del Citocromo P450.....	79

Introducción

Las sociedades del mundo desarrollado han experimentado importantes cambios demográficos, puesto que la esperanza de vida de la población ha aumentado debido a los avances terapéuticos. Esto ha hecho que aumente la cantidad de pacientes adultos mayores. Se conoce que en los países industrializados, del 13 al 15% de la población es mayor a 65 años, porcentaje que seguirá creciendo y llegaría al 25% en los primeros años del milenio (Luis Ramos et al. 2002; Oscanoa 2004). Estos pacientes padecen el 85% de las enfermedades crónicas y el 30% de ellos presentan tres o más en forma consecutiva (Luis Ramos et al. 2002).

Los pacientes adultos mayores son grandes consumidores de medicamentos, no solo porque padecen múltiples enfermedades crónicas, sino también porque demandan tratamiento terapéutico de los propios síntomas del envejecimiento o enfermedades asociadas. A esto se le suma la automedicación, la no retirada de medicamentos prescritos para un determinado proceso agudo y la no utilización de medidas alternativas (Luis Ramos et al. 2002).

Estos pacientes tienen tres características que los diferencian de los otros grupos etarios: polipatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Estos tres factores contribuyen a que la interacción medicamentosa, que puede pasar desapercibida en un paciente joven, se manifieste como una reacción adversa severa en el adulto mayor. El desconocimiento de estos riesgos es interpretada erróneamente como empeoramiento de la enfermedad, pobre adherencia al tratamiento o falta de eficacia de alguno de los fármacos interactuantes; lo que ocasiona un círculo vicioso que aumenta el número de visitas al médico y mayor estadía hospitalaria, que lleva a la mayor prescripción de medicamentos y aumenta el riesgo para el paciente (Luis Ramos et al. 2002; Oscanoa 2004).

“Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa; cuando se administran tres es muy probable; cuando se administran cuatro, lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa” (Linares Borges et al. 2002).

Si un paciente toma cinco medicamentos, existe la posibilidad del 50% de que padezca alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante. Si son siete los fármacos consumidos, la posibilidad aumenta a un 100%; dentro de los cuales un 20% podrían ser con reacciones adversas severas (Homero Gac 2012).

En general los ancianos representan más del 30% de todas las prescripciones. En promedio, un paciente adulto mayor ambulatorio consume cuatro fármacos y el institucionalizado más de cinco. Aproximadamente entre el 8 y el 12% de ellos están inapropiadamente indicados (Homero Gac 2012). De acuerdo al estudio realizado en el Hospital Clínico quirúrgico, "10 de Octubre", en La Habana, del total de las interacciones encontradas el 55% fueron asociaciones incorrectas (Oscanoa 2004).

Según un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos del Massachusetts General Hospital durante 10 meses, la participación de los farmacéuticos logró reducir en un 66% la incidencia de efectos adversos probables, la identificación de 22 casos de problemas potenciales por interacciones y ubicaron las reacciones adversas en 32 pacientes, además de sugerir terapias alternativas con drogas más seguras en 47 casos (Linerés Borges 2002).

Por ello es importante mejorar los hábitos de prescripción de los médicos y lograr que los farmacéuticos se mantengan informados de las posibles interacciones medicamentosas, para hacer una correcta atención farmacéutica, informar al equipo de salud y al paciente, en particular al adulto mayor, a fin de evitarlas.

Objetivos

Los objetivos de esta tesina son:

- 1) Hacer una revisión bibliográfica sobre los siguientes temas: atención farmacéutica, medicamentos, receta médica, reacciones adversas a medicamentos, influencia de la edad en la respuesta a los fármacos e Interacciones de medicamentos.
- 2) Realizar un estudio retrospectivo, con la finalidad de determinar la cantidad de potenciales interacciones medicamentosas, la cantidad de veces que una droga participa en una potencial interacción y la cantidad de veces que una potencial interacción medicamentosa se repite en las prescripciones de afiliados a PAMI.

Materiales y Métodos

1. Para el estudio de búsqueda bibliográfica se recurrió a la información científica de fuentes terciarias, secundarias y primarias, legislaciones y disposiciones nacionales y la web.

2. Para el estudio de campo, se auditaron las recetas de los afiliados a PAMI que concurren a Farmacia Berola en el periodo de marzo de 2011.

Se agruparon las recetas por paciente. Total de pacientes 325.

Se incluyeron en el estudio aquellos que tenían dos o más medicamentos prescritos (puesto que solo ellos podían presentar una potencial interacción medicamentosa). Quedando incluidos un total de 250 pacientes. No se tuvo en cuenta si los medicamentos prescritos eran o no adecuados para el paciente.

El grupo abarcado por el estudio (250) se dividió, teniendo en cuenta si los pacientes estudiados estaban o no incluidos en la Resolución 337 (anexo II) de PAMI, la cual previa auditoria medica incorpora al paciente en un plan de medicamentos sin cargo. Quedando dos categorías la Auditada (99 pacientes), y la No Auditada (151 pacientes).

Para el estudio de las potenciales interacciones medicamentosas se utilizó como primer filtro el sistema Apotheke MR (anexo I), el cual, además de detectar la potencial interacción indica cuando ésta debe evitarse por su elevado riesgo para la salud.

Para los subgrupos se calculó:

- Cantidad y porcentaje de potenciales interacciones medicamentosas.
- Cantidad y porcentaje de potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas por ser de elevado riesgo para la salud del paciente.

Para el grupo total auditado se calculó:

- Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas agrupadas por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan.
- Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas de mayor riesgo, por rango de edad y cantidad de pacientes que las presentan.
- Cantidad de veces que una droga participa en una potencial interacción medicamentosa.
- Cantidad de veces que una misma potencial interacción medicamentosa se repite en las prescripciones médicas auditadas.

Parte I

1. Atención farmacéutica

En los últimos cuarenta años, el papel del farmacéutico ha experimentado cambios, de su función original de suministro de medicamentos, hacia una orientación en el cuidado del paciente.

Los farmacéuticos, son conocidos como una fuente de confianza y accesibles para el paciente que busca un consejo; esto es posible gracias a que las farmacias comunitarias tienen una amplia disponibilidad horaria, son cómodas para que la mayoría de los pacientes accedan, y el farmacéutico está siempre disponible, sin necesidad de cita previa. Las farmacias comunitarias, son ante todo, establecimientos de salud y con frecuencia, la fuente primer e incluso el único contacto con el sistema de salud. Si logran brindar servicios adecuados, y si se coordinan con las Redes Integradas de Servicios de Salud, pueden convertirse en una importante puerta de entrada al sistema de salud. Las farmacias representan una oportunidad para promover estilos de vida saludables, desarrollar actividades de atención rehabilitadora y paliativa, conocer e intervenir en condiciones de salud de la familia y su entorno, apoyo al autocuidado, seguimiento de enfermedades crónicas, apoyando la continuidad del tratamiento y la atención a largo plazo sin interrupción, vigilando indicadores de alerta temprana; haciendo una gran contribución a la entrega de atención integral, integrada y continua. También acuden a la farmacia comunitaria, personas que sin presentar un cuadro sintomatológico ligado a cualquier problema de salud, buscan productos que pueden resultar innecesario, inadecuado o incluso abusivo, en estos casos, el rol del farmacéutico, es fundamental para prevenir y evitar poner en riesgo la salud integral de la persona (Bonal 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodrigue de Bitter 1997, Weiedenmayer 2006).

La tarea del farmacéutico, será asegurar que el paciente reciba la terapia mejor indicada, la más efectiva disponible, la más segura posible y la más cómoda disponible para el paciente. El farmacéutico ha evolucionado desde su tarea de elaborador y dispensador hacia el de proveedor de servicios e información; para lo cual deberá informarse de manera continua en su vida profesional. Los nuevos farmacéuticos deberán actuar como un miembro colaborador del equipo de salud, y para asumir este nuevo papel deberán contar con las habilidades, conocimientos y responsabilidades necesarias (Bonal 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodrigue de Bitter 1997, Weiedenmayer 2006).

Este nuevo enfoque es conocido como “Atención farmacéutica”, y se define según Hepler y Strand como: “Atención farmacéutica es la provisión responsable de terapia farmacológica con el propósito de obtener resultados precisos que mejoren la calidad de vida del paciente”

La Federación Internacional Farmacéutica (FIP), modificó esta definición en 1998, con un objetivo más realista, especialmente en enfermedades crónicas progresivas como la diabetes y el VIH/SIDA, ampliándola: “Atención farmacéutica es la provisión responsable de terapia farmacológica con el propósito de obtener resultados precisos que mejoren o mantengan la calidad de la vida de un paciente” (Bonal 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodrigue de Bitter 1997, Weiedenmayer 2006).

La atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Este concepto establece que la responsabilidad de los resultados de la farmacoterapia del paciente, es de todos los profesionales sanitarios, incluyendo al farmacéutico; implica, además, que éste coopere con otros profesionales en el plan terapéutico del paciente, mediante el diseño, la ejecución y la monitorización. Esto supone a su vez tres funciones primordiales:

- a) Identificación de PRM (problemas relacionados con medicamentos), sea estos potenciales o reales.
- b) Resolución de PRM reales.
- c) Prevención de PRM potenciales

Se entiende por PRM cualquier problema de salud que presente un paciente y que sea producido o esté relacionado con su tratamiento farmacoterapéutico .

La Atención Farmacéutica, es un proceso de reprofesionalización del servicio farmacéutico a la población. La cual va más allá de la simple dispensación y consejo puntual, sino que supone una responsabilidad en la atención del paciente, y una mayor autonomía como profesionales, en coordinación y cooperación con otros profesionales de la salud. Esta colaboración multidisciplinaria es indispensable para la obtención de una atención sanitaria global y completa, dado que facilita la definición, desarrollo y evaluación de competencias de atención integral de salud, produciendo una renovación e integración de capacidades (Bonal 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodrigue de Bitter 1997, Weiedenmayer 2006).

Según la OMS, la obligación del farmacéutico no es solamente la de dispensar medicamentos, sino la de ser un dispensador de salud. Dentro de esta tarea, puede identificarse la necesidad de la educación hacia el paciente o su entorno (Bonal 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodrigue de Bitter 1997, Weiedenmayer 2006).

Es importante asegurar que los medicamentos se utilicen en forma razonable, y por tanto indispensable que el farmacéutico asuma su rol frente a las materias relacionadas con los mismos, que abarca desde la selección de los fármacos más adecuados, colaborando con el profesional médico en las decisiones de prescripción, recomendación y consejo al paciente sobre la administración y precauciones; la asesoría responsable del uso de medicamentos de venta libre; la monitorización de los tratamientos farmacoterapéuticos; la vigilancia del cumplimiento de dichos tratamientos, hasta la identificación de posibles reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos en el paciente. La conferencia de expertos de Nairobi en 1985 definió este concepto de Uso Racional de Medicamentos, como lo que ocurre cuando *“los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”* (Bonafant 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodríguez de Bitter 1997, Weidenmayer 2006).

Es frecuente que en la práctica de la Atención Farmacéutica, el profesional haga indicaciones farmacéuticas, las cuales implican el reconocimiento de signos o síntomas que puedan revelar la existencia de un problema relacionado con medicamentos, a esta práctica se la conoce como consulta farmacéutica, la cual tiene como objetivo asesorar al paciente para lograr el máximo beneficio de la farmacoterapia, evitando dentro de lo posible sus riesgos. Esta práctica no debe confundirse con la consulta médica, que tiene como objetivo diagnosticar la enfermedad y establecer su tratamiento (Bonafant 2002, OPS 1993, OPS 2011, Rodríguez de Bitter 1997, Weidenmayer 2006).

2. El Medicamento

El medicamento se define como “toda droga o preparación efectuada con drogas que por su forma farmacéutica y dosis puede destinarse a la curación, alivio, a la prevención o diagnóstico de las enfermedades de los seres vivientes.”(F.N.A. VI Edición, 1978).

“Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administre.”(F.N.A. VII Edición, 2002).



2.1 Composición del medicamento

El medicamento está compuesto, al menos por un principio activo y puede contener o no uno o varios excipientes.

2.1.1 Principio activo

Toda sustancia o mezcla de sustancias cualquiera sea su origen: humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico o afines, a la cual se le atribuye una actividad farmacológica específica o que, sin poseerla la adquiere al ser administrada al organismo (F.N.A. 1978; F.N.A. 2002, Codex Farmacéutico Bonaerense 2010).

2.1.2 Excipiente

Aquella materia que, incluida en las formas farmacéuticas, se añade al principio activo o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

Dependiendo de la vía de administración, pueden utilizarse diferentes excipientes. Si bien no poseen actividad farmacológica por sí mismos, en ocasiones, puede observarse que un paciente presenta reacción alérgica al tomar un preparado de un fármaco, pero ello no ocurre con otro producto que contiene la misma droga pero con diferentes excipientes (por ejemplo, si uno

contiene almidón de trigo y el otro almidón de maíz) (F.N.A. 1978; F.N.A. 2002, Codex Farmacéutico Bonaerense 2010).

2.2 Diferencias entre droga, fármaco y medicamento

Es común utilizar la palabra fármaco para referirse tanto a las drogas como a los medicamentos.

2.2.1 Droga

Es definida como “toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética que puede emplearse en la elaboración de medicamentos, medios de diagnóstico, productos dietéticos, higiénicos u otra forma que pueda modificar la salud de los seres vivos.” (F.N.A 1978).

Por lo tanto, una droga sería una sustancia en bruto, o ligeramente tratada que produce algún efecto en el organismo.

2.2.2 Fármaco

Es toda sustancia purificada utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

Los fármacos pueden ser sustancias idénticas a las producidas por el organismo (como por ejemplo, las hormonas obtenidas por ingeniería genética) o sustancias químicas sintetizadas industrialmente que no existen en la naturaleza, pero que tienen zonas análogas en su estructura molecular y que provocan un cambio en la actividad de las células (F.N.A. 1978; F.N.A. 2002, Codex Farmacéutico Bonaerense 2010).

Por lo tanto, un fármaco sería una sustancia concentrada y altamente tratada en el laboratorio para aumentar el efecto que ya posee. Sería pues, una droga refinada.

2.2.3 Medicamento

Toda sustancia y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas, dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias, a los fines de controlar o modificar sus estados fisiológicos, fisiopatológicos o su estado mental (F.N.A. 1978).

2.3 Clasificación de los fármacos

Los fármacos pueden clasificarse según diferentes criterios:

2.3.1 Según su nombre

Genéricos: Nombre del principio activo que se conoce internacionalmente.

Comerciales: Nombre que le da el laboratorio al principio activo.

Esenciales: Aquellos que reúnen características de ser más efectivos en el tratamiento de una enfermedad, en razón de su eficacia, seguridad farmacológica y costo (Avendaño 2001).

2.3.2 Según su estructura

Fármacos estructuralmente inespecíficos: Minoritario, incluye aquellos cuya acción no está directamente relacionada con su estructura, o esta relación no se conoce. La acción se explica por su capacidad para modificar las propiedades fisicoquímicas de un medio biológico, con frecuencia la membrana.

Fármacos estructuralmente específicos: Fármacos en donde mínimos cambios estructurales pueden dar lugar a un compuesto inactivo o con una actividad biológica diferente, a veces inesperada (Avendaño 2001).

2.3.3 Según su origen:

Natural: Son aquellos extraídos de fuentes naturales (animal, vegetal y mineral).

- De origen animal: hormonas (insulina), vitaminas (A, E), hígado de pescado (aceite), y sales biliares precursores de esteroides semisintéticos (corticoides y hormonas sexuales).
- De origen vegetal: alcaloides, glicósidos cardiacos, antibióticos y anticancerosos.
- De origen mineral: azufre, yodo, fosfatos, arsenicales, sales de calcio e hierro, etc.

Sintéticos: Son elaborados por un laboratorio farmacéutico. Reemplazan fármacos naturales con la supresión de algún efecto adverso (aspirina).

Semi-sintéticos: Son medicamentos naturales que han sido modificados en parte de su estructura química.

- Productos de fermentación: vitaminas, antibióticos y aminoácidos.
- Productos de ingeniería genética: insulina recombinante (Avendaño 2001).

2.3.4 Por su modo de acción:

Los que tratan la causa de la enfermedad, se denominan etiológicos y son verdaderos medicamentos. Pertenecen a este grupo los quimioterápicos empleados en enfermedades infecciosas y parasitarias, por su toxicidad selectiva frente al invasor, sin destruir el huésped. También las sustancias usadas por individuos sanos para prevenir enfermedades futuras (vacunas, anticoagulantes para impedir infartos, vitaminas, antioxidantes contra desórdenes neurodegenerativos).

Los que compensan la deficiencia de una sustancia esencial, por razones de dieta (deficiencia vitamínica), por desórdenes fisiológicos (insulina en diabetes, estrógenos en menopausia). El tratamiento puede cubrir cortos periodos de tiempo (rehidratación intravenosa en casos de hemorragia y diarrea) ó para toda la vida (enfermedad de Addison ocasionada por la insuficiencia de secreción de las glándulas suprarrenales, cuyos síntomas son la pérdida de sodio y agua).

Los que alivian los síntomas: se emplean para suprimir síntomas generales como la fiebre, el dolor ó el insomnio. El tratamiento no está destinado a curar el enfermo sino a proporcionar una vida más larga y comfortable (Avendaño 2001).

2.3.5 Por la naturaleza de la enfermedad

Clasificación internacional de las enfermedades:

1. Enfermedades infecciosas y parasitarias.
2. Neoplasias (Cánceres).
3. Endocrinas, nutricionales, metabólicas y desórdenes inmunológicos.
4. Enfermedades de sangre y de sus órganos productores.
5. Desórdenes mentales.
6. Enfermedades del SN y órganos sensoriales.
7. Enfermedades del sistema circulatorio.
8. Enfermedades del sistema respiratorio.
9. Enfermedades del aparato digestivo.
10. Enfermedades del sistema génito-urinario.
11. Complicaciones de embarazo, parto y puerperio.
12. Enfermedades de la piel y tejidos subcutáneos.
13. Enfermedades del sistema muscular y tejidos conjuntivos.
14. Anomalías congénitas.
15. Periodo prenatal.

16. Síntomas, señales y condiciones de enfermedad.

17. Accidentes y envenenamientos.

Las enfermedades concretas se definen con tres dígitos. Por ejemplo, el cólera se define como 001 (Avendaño 2001).

2.3.6 Por la estructura química.

2.3.7 Otros tipos de clasificaciones

- Clasificaciones prácticas

Sistema anatómico-terapéutico-químico

- Clasificación simple

a) Agentes que actúan sobre el SNC:

Psicotrópicos: antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y psicomiméticos

Neurológicos: anticonvulsivantes, epilepsia, hipnóticos, sedantes, analgésicos (y supresores del dolor), y anti-parkinsonianos.

b) Agentes farmacodinámicos: Afectan al proceso dinámico normal del cuerpo, como el sistema cardiovascular, que comprende antiarrítmicos, antianginales, vasodilatadores, diuréticos, y todo lo concerniente al corazón y circulación.

c) Agentes quimioterápicos: Fármacos empleados en el tratamiento de infecciones de protozoos, microbios, hongos y virus. A este grupo también pertenecen los anticancerosos.

d) Agentes que actúan en enfermedades metabólicas y función endocrina: Son fármacos no encuadrados en las clases anteriores. Este grupo contiene antiinflamatorios, antiartríticos, antidiabéticos, hormonas peptídicas y esteroídicas (Avendaño 2001).

2.4 Vías de administración de los fármacos

La vía de administración puede ser definida como “el sitio donde se coloca un compuesto farmacológico” (http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/6071503060/816973/aristil_mf_5e_capitulo_muestra.pdf). Existen diferentes vías por las cuales es posible administrar un fármaco a un organismo. Es posible dividir las en vía enteral (referida al intestino) y parenteral (diferente al intestino).

2.4.1 Vía Bucal

- Vía oral: Constituye la vía más común para la autoadministración de medicamentos.

Ventajas	Desventajas
Conveniente para el paciente	Ciertos medicamentos provocan irritación gástrica
Vía de administración fácil y cómoda	Algunos medicamentos son destruidos por los jugos gástricos
Vía segura y práctica	Algunos medicamentos no son bien absorbidos en el tracto digestivo
Se trata de un método económico y eficaz	Efecto lento
Es factible extraer por medios físicos medicamentos administrados por esta vía (lavado gástrico)	Inactivación a nivel hepático de ciertos fármacos impidiendo que lleguen a circulación general
	No se puede emplear en pacientes con vómito o que están inconscientes

- Vía sublingual: Los fármacos son absorbidos a través de la mucosa sublingual a la corriente sanguínea. La circulación venosa sublingual es rama de la vena cava superior, los fármacos administrados por esta vía llegan de manera directa a la circulación cardiovascular y de allí a la circulación sistémica sin pasar por el hígado.

Ventajas	Desventajas
Absorción completa por la membrana de la mucosa, sin pasar por el tubo digestivo ni por el hígado	Uso limitado, dado que está disponible para algunos medicamentos
Absorción directa hacia la circulación general, evitando efecto de primer paso	Puede ocurrir irritación de la mucosa bucal
Fácil de administrar	Incómodo para los pacientes por el sabor

2.4.2 Vía parenteral

- Vía intravenosa: Es la introducción de drogas en solución de forma directa en la circulación en la luz de una vena. Esta vía es utilizada cuando es esencial el rápido comienzo de la acción de los fármacos o en pacientes en quienes un fármaco resulta en especial irritante para los tejidos si se le administra por otras vías parenterales.

Ventajas	Desventajas
Se obtiene la concentración deseada del medicamento con exactitud	Una vez introducido el compuesto farmacológico no se puede retirar de circulación
Es factible aplicar sustancias irritantes	Las reacciones adversas surgen con mayor intensidad
Permite infundir grandes volúmenes de líquido	Es imposible revertir la acción farmacológica
Ofrece control sobre la entrada del fármaco	Ofrece dificultades técnicas mayores que las otras vías parenterales.
El fármaco llega a la circulación sistémica sin pasar por un proceso de absorción	

- Vía subcutánea o hipodérmica: Es la introducción de un compuesto farmacológico debajo de la piel en el tejido subcutáneo, se realiza por lo general en la cara externa del brazo o del muslo.

Ventajas	Desventajas
Permite la administración de algunos fármacos y algunas hormonas	Puede causar reacciones adversas
La absorción es rápida y eficaz debido al acceso directo a los vasos sanguíneos del tejido subcutáneo	No es aplicable con sustancias irritantes

- Vía intramuscular: Es la introducción de un compuesto farmacológico en el tejido muscular altamente vascularizado, por lo general se aplica a nivel de los glúteos y en la región deltoidea.

Ventajas	Desventajas
Permite la inyección de sustancias levemente irritantes	La inyección de una sustancia oleosa es capaz de provocar embolismo pulmonar con desarrollo ulterior de infarto de ese órgano
Permite la inyección de líquidos oleosos con acciones más lentas y sostenidas	Producción de escaras y abscesos locales
La absorción es segura	

2.4.3 Vía intradérmica: Es la inyección de soluciones, en pequeñas cantidades, a nivel de la dermis. Es empleada para efectuar anestesia local de la piel y realizar pruebas cutáneas de alergia.

Ventajas	Desventajas
Lleva la sustancia al punto de acción	Dificultad en la técnica

2.4.4 Vía intraperitoneal: Es la introducción de soluciones en la cavidad peritoneal; se realiza para efectuar el método de diálisis peritoneal. Este procedimiento es empleado en los casos de insuficiencia renal, eliminación de urea y de potasio en exceso, y en las intoxicaciones por barbitúricos y salicilatos, principalmente.

Ventajas	Desventajas
Sencillez	Posibilidad de producir hemorragia, peritonitis, infección y formación de adherencias
Puede estar al alcance del médico	

2.4.5 Vía intracardiaca: Es la inyección de soluciones dentro del corazón que se realiza mediante una aguja de 10 centímetros de largo en el cuarto espacio intercostal sobre el borde izquierdo del esternón. Se utiliza de manera exclusiva al administrar adrenalina para estimular un corazón detenido, caso de extrema urgencia en que la inyección intravenosa es inoperante por haber cesado la circulación.

Ventajas	Desventajas
Actúa directamente sobre el miocardio en casos de grave urgencia	Dificultades técnicas

2.4.6 Vía intraarterial: Es la inyección de un fármaco dentro de una arteria; este procedimiento se realiza con los agentes antineoplásicos para tratar tumores localizados.

Ventajas	Desventajas
Posibilidad de actuar de modo directo con la droga sobre el órgano afectado si acciones sistémicas	Dificultades técnicas
	La posibilidad de escapes de la droga a circulación general, con los efectos tóxicos

2.4.7 Vía subaracnoidea o intratecal: Es la inyección de drogas en el líquido cefalorraquídeo, casi siempre por punción lumbar, para ejercer efectos locales sobre la médula espinal, meninges cerebrosplinales y raíces raquídeas. A menudo se emplea la vía intratecal para efectuar la anestesia local de las raíces, anestesia raquídea y para introducir drogas que no pasan fácilmente desde la sangre al líquido cefalorraquídeo y que deben actuar sobre las meninges.

Ventajas	Desventajas
Actuar de forma eficiente sobre las meninges y raíces raquídeas	Dificultad de la técnica Posibilidad de efectos adversos, como sobreinfecciones, hemorragias y parálisis

2.4.8 Vía intraósea: Es la administración de soluciones en la médula ósea por punción del esternón en el adulto o de la tibia en el niño pequeño. Se utiliza cuando está indicada la vía intravenosa, pero no existen venas disponibles.

Ventajas	Desventajas
Rapidez de acción	Dificultades de la técnica

2.4.9 Vía rectal: Es la administración de sustancias en forma de supositorio a través del ano en el recto, con el fin de actuar localmente o bien producir efectos sistémicos luego de la absorción. El recto es una estructura muy vascularizada a través de los plexos hemorroidales superior, medio e inferior.

Ventajas	Desventajas
Absorción más rápida que por vía bucal	La absorción no es tan regular ni eficaz como con la administración parenteral
Permite la utilización de drogas que se destruyen en el intestino delgado	Genera incomodidad en ciertas personas
Evita en forma parcial el primer paso hepático	La presencia de heces dificulta la absorción
Evita la acción de las drogas sobre el estómago	Puede producir irritación rectal
Puede emplearse cuando la vía bucal no es una opción, debido a vómito, inconsciencia o falta de cooperación	Lesiones como fisura anal o hemorroides inflamadas dificultan e incluso impiden el empleo de esta vía
	No se puede emplear en caso de diarrea

2.4.10 Vía inhalatoria: Alude a la administración de drogas vehiculizadas por el aire inspirado, con el fin de obtener efectos locales sobre la mucosa respiratoria o bien generales después de la absorción

Ventajas	Desventajas
Rapidez de los efectos locales y sistémicos	Irritación de la mucosa del tracto respiratorio
Cómodo para el paciente	Fugacidad de acción
Los efectos generales desaparecen con rapidez	Necesidad de aparatos para inhalación de gases
	Es costosa

2.4.11 Vía tópica: Es la aplicación de fármaco a nivel de la piel y de las mucosas: conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe, oftálmica, ótica, vagina, etc. Se utiliza para obtener efectos locales.

Ventajas	Desventajas
Técnica sencilla	Acción escasa o nula en las capas profundas de la piel
Económica	Posibilidad de efectos tóxicos por absorción cutánea si la superficie es extensa a tratar o la piel se encuentra lesionada
	La comunicación del ojo y la nariz con la faringe puede provocar sensación de sabor desagradable

2.4.12 Otras vías de administración: Además de las vías habituales deseadas, existen otras no intencionadas; por ejemplo, la absorción a través de la placenta o de la leche materna, por inyección fetal directa a través de una puerta de entrada pulmonar, cutánea o conjuntival (http://highered.mcgrawhill.com/sites/dl/free/6071503060/816973/aristil_mf_5e_capitulo_muestra.pdf).

3. La receta

3.1 Origen de la receta

Las recetas médicas suelen estar encabezadas por el recipe (Rp/), símbolo que tiene la particular propiedad de transformar un papel en un artículo de uso médico.

Su origen se remonta al Antiguo Egipto, donde la magia era tan relevante en los tratamientos médicos, que los amuletos sanadores jugaban un rol central en el acto médico.

Uno de los más importantes amuletos era el llamado "Udja", que representaba al ojo del dios Horus. Una leyenda egipcia narraba la historia de un combate épico entre el dios Seth y su sobrino Horus, a raíz de haber asesinado el primero a su hermano, el dios Osiris, padre a su vez de Horus.

En dicha lucha, Seth había dañado severamente los ojos de Horus, pero el sabio dios Toth los sanó y luego tomó uno de ellos para resucitar a Osiris.

A partir de entonces, el ojo de Horus se tornó un poderoso amuleto sanador llamado Udja (*fig. 1*), el cual era frecuentemente dibujado por los médicos egipcios en sus recetas médicas para transformarlas en fórmulas mágicas.

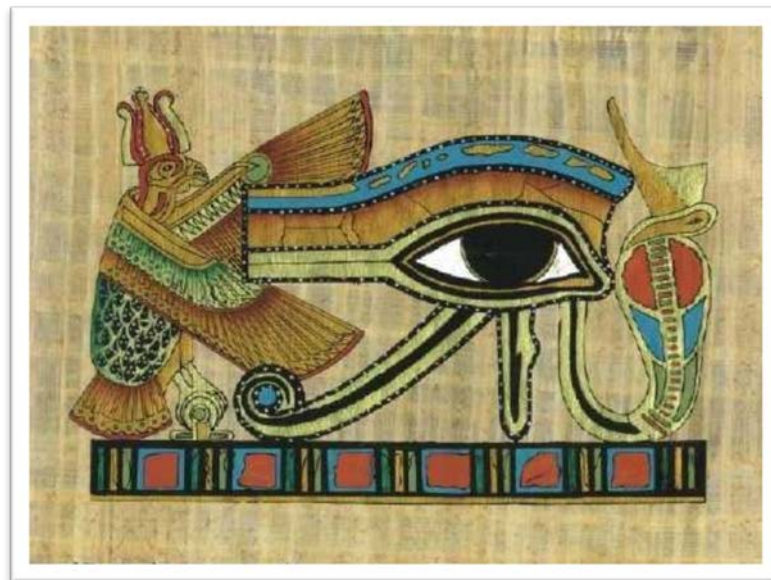


Figura 1. Amuleto sanador llamado Udja.

Tiempo después, cuando los romanos entraron en contacto con la cultura egipcia, conocieron este amuleto al que asemejaron por su forma y por estar presente en las prescripciones médicas, a la letra latina "R" interpretada como la inicial de la palabra "recipe": "reciba usted". La

interpretación romana del Udja egipcio pasaría luego a ser la que se tomó como correcta y la difusión de su uso iría a la par de la expansión del Imperio Romano.

Posteriormente dos elementos le fueron agregados a la R: Primero la letra p, completando la idea evocadora del "recipe" (Rp); luego se le adjuntó a su izquierda una barra (/) como símbolo del rayo de Júpiter. Este rayo funcionaba como un elemento recordatorio de la existencia de fuerzas superiores a la meramente humana como artífices de la mejoría evolutiva de los pacientes atendidos por los médicos (Musso et al. 2005).

3.2 Definición

La receta médica podría definirse como el documento normalizado por el cual los facultativos médicos legalmente capacitados indican los medicamentos, el modo de preparación, la presentación para su dispensación por las farmacias y la administración para ser cumplida por el paciente. Se considera un documento Médico-Legal, por lo que se debe escribir por puño y letra del médico y en forma legible, es lo único tangible que el médico entrega al paciente como resultado de la relación médico-paciente.

El cumplimiento de las indicaciones dependen de la claridad, y entendimiento por parte del paciente o persona a cargo, esto se logra con una buena instrucción; aproximadamente entre el 25 y 50% de los tratamientos fracasan por falta de ello (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Homero Gac 2012).

3.3 Regulación de la prescripción y dispensación

La prescripción médica y dispensación está regulada por la Ley de Medicamentos (Ley 11.405 1993):

IV- PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

ARTÍCULO 16°: La prescripción de medicamentos se formulará mediante receta pudiendo los profesionales médicos y odontólogos prescribir los mismos por su nombre genérico. En tal caso, la prescripción deberá contener: nombre genérico del principio activo, concentración, forma farmacéutica y cantidad de unidades.

En los efectores públicos de la Provincia de Buenos Aires será obligatoria la prescripción de medicamentos por su nombre genérico.

ARTÍCULO 17°: En la dispensación al público, los farmacéuticos deberán ofrecer la sustitución del medicamento recetado con marca registrada, por un medicamento que contenga los mismos principios activos, concentración, forma farmacéutica, cantidad de unidades por envase, menor precio y que figure en el Formulario Terapéutico de la Provincia de Buenos Aires.

3.4 Estructura de la receta médica

Dependiendo del tipo de receta, sea privada, de una prepaga, de una obra social, será en su forma distinta, pudiendo tener o no un recetario oficial (*fig. 2*), el cual indicará el orden de los datos que debe llevar, pero todas deberán completar los siguientes datos:

-Datos del médico prescriptor: nombre y apellido del mismo, título profesional y especialidad (si la tuviese), número de colegiación (matricula) del médico, dirección y número de contacto (opcional), firma y sello del mismo.

-Datos del paciente: nombre y apellido, número de beneficiario o número de documento; se puede pedir edad y peso.

-Luego se continúa con el símbolo Rp/ (el cual va dirigido al farmacéutico: dispénsese), seguido por el nombre del medicamento recetado según su nombre genérico, forma farmacéutica y cantidad, pudiendo sugerirse marca comercial. Deberá incluirse un diagnóstico presuntivo y fecha de la prescripción, la cual según el medicamento prescripto determinará la fecha de caducidad de la receta.

-Algunas prescripciones presentan las instrucciones; otros médicos se las entregan a los pacientes en forma separada, para que los mismos las conserven, en las cuales se indica: forma de administración, horario y duración del tratamiento. También pueden incluirse ciertas advertencias como no ingerir bebidas alcohólicas, cuándo no se debe tomar el medicamento, cuál es la dosis máxima y qué ocurrirá si no toma la cantidad de medicamento prescrita por el médico (Goodman y Gilman 2001).

Medicamentos, prescripción, reacciones adversas y las potenciales interacciones medicamentosas de los fármacos en afiliados de PAMI

El formulario de receta oficial de PAMI está dividido en varias secciones:

- Encabezado:** Incluye el logo de INSPJ, el número de obra social (5-0080), el nombre del profesional o institución (LUJAN) y el número de serie de la receta (1232173078299).
- Datos del Beneficiario:** Campos para el apellido y nombres del beneficiario, el número de beneficiario, el código de la farmacia, el número de orden, la edad, el sexo (M/F) y la fecha de emisión y vencimiento.
- Medicamentos:** Sección para registrar hasta dos medicamentos (Rp.1 y Rp.2). Cada uno incluye:
 - Cantidad prescrita (en letras y en números).
 - Forma farmacéutica (CANT. ENTRE).
 - Prezio unitario y precio total.
 - Porcentaje de cobertura de la obra social (% A/C OBRERA SOCIAL).
- Diagnósticos:** Campos para el código y diagnóstico principal y secundario.
- Costos y Pagos:** Sección para registrar el costo de la receta, el cargo del seguro y el cargo a cargo.
- Profesional:** Espacio para la firma y sello aclaratorio profesional, y el número de matrícula.
- Troques:** Sección para registrar hasta cuatro troques (TROQUEL 1 a TROQUEL 4).

Figura 2. Receta oficial de PAMI

3.5 Tipos de Recetas

3.5.1 Recetas Magistrales

El médico elige los compuestos, la dosis y forma farmacéutica del medicamento, y el farmacéutico lo prepara.

3.5.2 Receta Oficial

Receta usada por el médico para solicitar un medicamento que ya fue hecho por una compañía farmacéutica. Según el control del medicamento, se diferenciará la receta por la condición de venta del medicamento.

3.5.2.1 Venta libre

Aquellas especialidades medicinales y medicamentos industriales que son susceptibles de ser despachados con o sin prescripción médica más de una vez.

3.5.2.2 Venta bajo receta

Todas aquellas especialidades medicinales y medicamentos industriales que son susceptibles de ser despachados con prescripción médica, en recetario simple.

3.5.2.3 Venta bajo receta archivada

Todas aquellas especialidades medicinales y medicamentos industriales constituidos por principios activos que por su acción sólo deben ser utilizados bajo rigurosa prescripción y vigilancia médica, por la peligrosidad y efectos nocivos que un uso incontrolado pueda generar.

3.5.2.4 Venta bajo receta y decreto

Corresponde a todas aquellas especialidades medicinales y medicamentos industriales que por la naturaleza de los principios activos que los integran se encuentran comprendidos dentro del régimen de los decretos números 126.351, del 19 de febrero de 1938, y 130.827, del 17 de setiembre de 1942, y de las Resoluciones Ministeriales que en su consecuencia y por la aplicación de los Convenios Internacionales de que el país es parte, sobre la fabricación, circulación y expendio de las sustancias toxicomanígenas, deben quedar sometidos a un control oficial. (Texto actualizado del Decreto 9763/64).

4. Reacciones adversas a los medicamentos

Todo fármaco tiene la capacidad de producir un efecto tóxico (efecto perjudicial que afecta al individuo o a la sociedad).

Es difícilmente valorable y muy compleja la toxicidad que los fármacos pueden producir, debido a la cantidad de factores que intervienen. Pueden aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, durante su administración o luego de haberlo terminado, puede variar su frecuencia de alta a baja, pueden evitarse mediante un ajuste de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica, pueden aparecer con dosis supra terapéuticas o ser propias de la dosis terapéutica, pueden tener poca importancia, ser graves o mortales.

Debe tenerse en cuenta que el tipo de enfermedad que el fármaco puede producir puede ser indistinguible de la enfermedad no iatrogénica, lo que dificulta su diagnóstico. Es por eso que resulta sumamente importante mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, con el fin de relacionar la introducción o eliminación de un fármaco con la sintomatología del paciente.

La importancia de las reacciones adversas está dada por un lado por la frecuencia con la que aparecen y por otro con la gravedad que tienen.

No es tarea fácil asegurar la incidencia de las mismas ya que pueden pasar inadvertidas o ser sobrevaloradas. No es fácil tampoco saber cuándo una reacción adversa puede ser considerada grave o no, ya que una reacción considerada leve como la somnolencia producida por cierto tipo de fármacos, puede ser grave en un paciente que debe conducir un vehículo.

Entre un 70 y un 80% de las reacciones adversas que aparecen son del tipo exagerada con respecto a la interacción fármaco – receptor específico. Pero por sí mismos, los fármacos o sus metabolitos pueden interaccionar con macromoléculas endógenas y al alcanzar una concentración umbral desencadenar una cascada de reacciones que puede terminar en un acontecimiento lesivo. Existen mecanismos endógenos desintoxicantes que tratan de limitar la acumulación del fármaco o sus metabolitos y disminuir o eliminar de esta forma la acción lesiva.

El resultado final si es tóxico, puede ser una lesión con o sin muerte celular, generar una reacción alérgica o, dar procesos de carcinogénesis o teratogenia (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

4.1 Mecanismos para que ocurra una reacción adversa

4.1.1 Relacionadas con la dosis

Suelen ser predecibles y evitables, afectan al órgano diana como a otros. Entre las causas se destacan:

4.1.1.1 Modificaciones farmacocinéticas

Existen diferentes factores que pueden modificar la concentración de un fármaco dado y que son capaces de explicar las diferentes respuestas que se dan frente a una misma dosis. Entre estos factores podemos mencionar los fisiológicos, como puede ser las diferencias genéticas, y los patológicos que pueden alterar tanto a los mecanismos de absorción, de distribución y de eliminación, provocando incrementos de las concentraciones del fármaco. Por lo que es importante prestar atención a la aparición de reacciones adversas en los pacientes que presentan estos tipos de enfermedades:

- Enfermos hepáticos: debido a que tienen disminuida la capacidad de extracción de los fármacos y de la metabolización de los mismos, por lo que hay que tener especial cuidado con aquellos fármacos de índice de extracción elevado.

- Enfermos renales: quienes pueden presentar fallos tanto en los mecanismos de filtración como en los de secreción y puede existir alteración en la capacidad de unión a proteínas.

- Enfermos cardíacos: se puede ver modificada la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución a causa de la insuficiencia cardíaca congestiva.

- Variaciones farmacogenéticas: pueden implicar cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos (Flórez et al. 2008).

4.1.1.2 Modificaciones farmacodinámicas

Las respuestas de los fármacos pueden verse incrementadas por los procesos fisiológicos o patológicos de una determinada persona, dando origen a una reacción adversa; puede deberse a las modificaciones que pueden darse en el número de receptores o a otros mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Es el caso de los adultos mayores o ancianos que tienen

una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, independientemente de los procesos farmacocinéticos.

Así la alteración de una función determinada, como las enfermedades que cursan con disminución de los factores de coagulación, pueden significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función, como ser fármacos anticoagulantes que tienen mayor riesgo de producir una hemorragia (Flórez et al. 2008).

4.1.2 No relacionadas con la dosis

4.1.2.1 Mecanismos inmunológicos

Comprenden a aquellas reacciones de hipersensibilidad que ocasionan una alergia medicamentosa.

Este tipo de reacciones no se relacionan con los efectos farmacológicos propios del fármaco. Suele darse un periodo de latencia entre la primera exposición y la aparición de la reacción. No guarda ningún tipo de relación con la dosis, ya que dosis pequeñas pueden generar reacciones graves y al suspender la medicación la reacción adversa desaparece. Se ve en la reacción la sintomatología propia de una reacción alérgica:

- Fiebre
- Erupciones cutáneas, erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme que puede llegar a un síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrosis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell. (Flórez et al. 2008, 131)
- Angioedema
- Shock anafiláctico
- Alteraciones respiratorias, siendo las más frecuentes rinitis y el brocoespasmo o reacción asmática; a veces aparecen también neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante
- Enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome lúpico
- Enfermedad del suero

Los fármacos o sus metabolitos pueden comportarse como haptenos, moléculas pequeñas que adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo, como ser las macromoléculas del tipo de los péptidos, las proteínas y los dextranos que tienen capacidad antigénica y pueden originar con frecuencia una reacción alérgica.

Las personas más propensas a desarrollar una reacción alérgica son aquellos pacientes con enfermedades atópicas (asma, eczema y fiebre de heno), angioedemas hereditarios o con historia previa de alergia medicamentosa. Se pueden desarrollar alergias a un fármaco determinado o una

familia de fármacos con estructuras similares. Es evidente que existen factores genéticos que determinan que una persona desarrolle una reacción inmunológica.

No hay que olvidar los factores ambientales que pueden condicionar la expresión de una reacción inmunológica (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

4.1.2.2 Mecanismos farmacogenéticos

La influencia que puede dar la farmacogenia puede ser, de tipo cualitativo, cuando el efecto que se da es distinto al esperado, o cuantitativo cuando el grado del efecto es mayor o menor al esperado.

Es posible distinguir dos tipos de reacciones en cuanto a los mecanismos, el farmacocinético y el farmacodinámico. Los primeros hablan de las modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad de metabolizar de los individuos, esto se debe a la presencia o ausencia de una o un grupo de enzimas determinadas o a la existencia de polimorfismo enzimático. El farmacodinámico hace referencia a una respuesta diferente a la esperada que es tóxica, en donde algún aspecto de la biología celular resulta alterado por el fármaco (Flórez et al. 2008).

4.1.3 Interacción fármaco – infección vírica

Se cree, por lo que se ha estado observando respecto a las infecciones víricas y sus reacciones adversas al ser administrados ciertos fármacos, que existe una interacción debido a que la infección vírica puede alterar la biología de la célula y hacerla más sensible a la acción tóxica de los fármacos o sus metabolitos. Otra asociación que se ha hecho mediante la observación y estudios es que ciertos tipos de virus influyen en modificaciones farmacocinéticas, en el metabolismo hepático (Flórez et al. 2008).

4.1.4 Fármacos administrados en forma prolongada

Aparecen luego de un tiempo prolongado de exposición del órgano diana al fármaco y pueden darse como un fenómeno de rebote, donde al suspender la exposición al fármaco se produce un efecto contrario, como adaptaciones celulares en donde se pierde o disminuye el efecto esperado, nefrotoxicidad, retinopatías, depósitos corneales, etc (Flórez et al. 2008).

4.1.5 Fenómenos diferidos

- Carcinogénesis: en su desarrollo pueden interferir mecanismos de inmunotoxicidad y de genotoxicidad. Es bien conocido que los mismos fármacos utilizados para combatir el cáncer

pueden producirlo, si las células dañadas no son reparadas de forma adecuada por los sistemas de reparación de ADN. Los fármacos inmunosupresores, además de facilitar la aparición de infecciones oportunistas, facilitan el desarrollo de linfomas y leucemias.

- Toxicología prenatal y teratogénesis: la toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos tóxicos que pueden interferir en el normal desarrollo del feto. Los fármacos tienen la capacidad de generar un desarrollo anormal que puede ser visible o no, y puede provocar dentro de esa invisibilidad aparentes alteraciones en el funcionamiento de diferentes órganos internos, como el corazón, los riñones, el cerebro, el hígado, entre otros.

La acción tóxica lesiva que un fármaco puede producir sobre un grupo de células o un órgano, puede derivar en una reacción adversa al fármaco desencadenante de la apoptosis o necrosis celular, que puede ocasionar gran perturbación en el funcionamiento celular; estas reacciones suelen aparecer en dosis superiores a las terapéuticas aunque en menor frecuencia también aparecen a dosis terapéuticas, especialmente con aquellos fármacos que tienen estrecha ventana terapéutica. La toxicidad del fármaco puede deberse a una forma de metabolito distinto y tóxico, generado por la variabilidad enzimática del organismo a una respuesta inmunológica determinada o a la acción del fármaco sobre las mitocondrias. En cuanto a los órganos más afectados, son aquellos por los que el fármaco y sus metabolitos circulan o están en contacto, como el hígado, los pulmones y los riñones (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

5. Interacciones de medicamentos



Una interacción puede definirse como cualquier alteración, cuantitativa o cualitativa, de la respuesta que se prevea obtener. En toda interacción hay un fármaco cuya acción es interferida o modificada y otro u otros que actúan como desencadenantes de la interacción. Es importante señalar, que esta interacción puede ser bidireccional, y que puede darse no solo con otro fármaco, sino también con alimentos, pesticidas o cualquier otra sustancia susceptible de estar en contacto directo con el humano.

Una interacción farmacológica se puede mover entre dos extremos, desde la necesidad de la interacción para que la terapia sea efectiva, hasta la generación de un riesgo innecesario para el paciente, ya sea por exceso, originando una reacción adversa, o por defecto, teniendo una respuesta insuficiente.

La importancia clínica de la interacción está dada por la frecuencia con la que la interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, ya sea por exceso o por defecto, y la gravedad de la misma, en particular aquellas con riesgo potencial para la vida del paciente, como son las que afectan a los fármacos hipoglucemiantes y anticoagulantes.

La posibilidad de que una interacción aparezca no significa que esta aparecerá o que lo hará de manera constante, ya que existen diferentes factores que pueden influir, que dependen no solo de el/los fármacos en cuestión sino también de las características y situación del paciente en particular (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Homero Gac, 2012; Linares Borges et al. 2002).

5.1 Tipos de interacciones

5.1.1 De carácter farmacéutico

Aquellas que impiden mezclar dos o más fármacos en una solución dada por incompatibilidades de carácter físico-químico (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

5.1.2 De carácter farmacocinético

Modificaciones producidas por un fármaco sobre la liberación, absorción, distribución o eliminación de otro fármaco cuyo efecto se ve modificado. Lo que cambia es el número de

moléculas del fármaco modificado que actuarán en el órgano efector. Si la interacción favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuyen los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, se verá aumentada la presencia de un fármaco en su zona de acción (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

Las interacciones farmacocinéticas (llamadas ADME) son aquellas en las que los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco resultan modificados por la administración concomitante de otro u otros fármacos.

Por tanto, un adecuado conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos es una herramienta útil para intentar conseguir una interacción cuyos efectos pueden ser beneficiosos o para intentar evitar el desarrollo de una interacción adversa (Confederación farmacéutica argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

5.1.2.1 Interacciones relacionadas con la absorción

Estas interacciones pueden modificar tanto la velocidad de absorción como la cantidad absorbida. Para aquellos fármacos que se administran crónicamente según una pauta de dosis múltiples, la velocidad de absorción carece en general de importancia, si no se altera notablemente la cantidad total de fármaco absorbido. En cambio, para los fármacos que se administran en dosis únicas y que deben absorberse con rapidez, donde es necesario que se alcance pronto una elevada concentración, si se ve disminuida la velocidad de absorción es posible que no se obtenga un efecto terapéutico suficiente. En general, estas interacciones son de poca trascendencia clínica y la mayoría se puede resolver separando adecuadamente la administración de los fármacos implicados.

Mecanismos por los que un fármaco puede alterar la absorción de otros:

- Quelación: hay sustancias como el carbón activado, las resinas de intercambio iónico, el calcio y otros cationes bivalentes, que dificultan la absorción de otros fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles (quelatos) en la luz intestinal.

- Modificaciones en el pH gastrointestinal: los principales parámetros que determinan la absorción de una sustancia son su solubilidad, grado de ionización y el pH del tracto gastrointestinal. Sin embargo, aunque una sustancia ácida es más soluble en medio básico, y por

lo tanto se disolverá más rápidamente en él, también estará más ionizada, por lo que su absorción se verá afectada. Ello hace que el efecto de las modificaciones mediadas farmacológicamente sobre el pH de las distintas regiones del tracto digestivo sea compleja y difícilmente predecible.

- Modificaciones en la movilidad gastrointestinal: la absorción de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral se realiza en la parte proximal del intestino delgado, de modo que los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico o lo retrasan, aumentan o disminuyen, respectivamente, la velocidad de absorción de los fármacos administrados simultáneamente.

Las alteraciones en la velocidad del tránsito intestinal, pueden influir en la cantidad de fármaco absorbido. El aumento de la velocidad reduce la biodisponibilidad de los fármacos que se presentan en formas farmacéuticas de “liberación sostenida”. Por el contrario, una disminución de la movilidad intestinal aumenta la biodisponibilidad, pero puede reducir la absorción en aquellos fármacos que sufren metabolismo de primer paso a nivel intestinal.

- Destrucción de la flora bacteriana: el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro puede llegar a alterar o incluso destruir la flora intestinal e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos que en parte son metabolizados por las bacterias intestinales.

Algunos fármacos actúan ejerciendo un efecto tóxico directo sobre el epitelio intestinal produciendo un síndrome de mala absorción que, entre otras consecuencias, da lugar a un descenso en la absorción de otros medicamentos administrados.

- Cambios en el metabolismo intestinal: la glucoproteína-P presente en la membrana apical de las células intestinales posee la capacidad de expulsar algunas de las moléculas ya absorbidas del fármaco, que pasan de nuevo a la luz intestinal, de modo que actúa como barrera frente a la absorción de los fármacos-sustrato (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; . Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

5.1.2.2 Interacciones relacionadas con la distribución

La distribución de un fármaco por el organismo se realiza a través del torrente circulatorio unido en distinta proporción a determinadas proteínas plasmáticas hasta alcanzar su lugar de acción (biofase) o para ser conducido a los órganos en los cuales tendrá lugar su metabolismo y excreción.

- Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas: los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión de las proteínas plasmáticas y aquellos que poseen una elevada afinidad por las mismas pueden desplazar de forma competitiva de su unión a otros fármacos que poseen

una menor afinidad, aumentando así su fracción libre y activa. Este aumento suele ser transitorio, dado que al aumentar la fracción libre produce también un aumento en la extracción (eliminación hepática y/o renal) que suele producir un nuevo equilibrio. Este hecho puede dar lugar a confusiones en la interpretación de las concentraciones de algunos fármacos si se monitorean sus niveles plasmáticos.

Para que una interacción por desplazamiento sea clínicamente relevante ha de alterarse también la eliminación. En general, solo se consideran relevantes aquellas interacciones que impliquen a fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas sea elevada (90% o más), y que, además, tengan un volumen de distribución (Vd) pequeño.

Pueden ser objetivo de este tipo de interacciones la warfarina (con unión a proteína de 99%, Vd: 10L) y la fenitoína (con unión a proteína de 90% y Vd: 35L).

- Limitación de la entrada del fármaco en su biofase por transporte activo: otro tipo de interacción relacionado con la distribución se produce a nivel de los tejidos o células en los cuales los fármacos ejercen su acción. La presencia de una serie de proteínas transportadoras de fármacos en las membranas celulares y las barreras hematoencefálica y hematotesticular (la más conocido de ellas es la glucoproteína P) puede dificultar o facilitar la entrada de ciertos fármacos sustrato de estos transportadores cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores de los mismos.

- Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al modificar su grado de ionización (Confederación Farmacéutica a Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

5.1.2.3 Interacciones relacionadas con el metabolismo

Son las que con mayor frecuencia tienen repercusión clínica. Se producen por la capacidad de algunos fármacos de inducir o inhibir las enzimas encargadas del metabolismo de otros fármacos.

- Inducción enzimática: en la inducción enzimática se acelera el metabolismo del fármaco afectado y, por tanto, sus concentraciones plasmáticas disminuyen y es posible que se llegue a un descenso en su eficacia terapéutica. El proceso de inducción es gradual, tanto a su inicio, al introducir el fármaco inductor, como en su desaparición, al retirar dicho fármaco. Además, suelen existir variaciones interindividuales dependiendo de la expresión basal de la enzima afectada, de la

dosis y la duración de la exposición al inductor, es decir con la semivida del fármaco inductor, el proceso se prolongará en el tiempo con inductores.

- Inhibición enzimática: en las interacciones adversas de toxicidad clínicamente relevantes, el mecanismo que con mayor frecuencia aparece implicado es la inhibición enzimática. A diferencia de la inducción enzimática, esta se establece de forma rápida, tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable y da lugar a una reducción del aclaramiento y a un aumento de las concentraciones del fármaco afectado, dando como consecuencia el aumento de la intensidad de su efecto terapéutico y la posible aparición de toxicidad. Es un proceso dosis dependiente sobre el que inciden varios factores, como la concentración del fármaco inhibidor y la semivida de ambos fármacos (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

5.1.2.4 Interacciones relacionadas con la eliminación

Estas interacciones se producen fundamentalmente a nivel renal, aunque también pueden en menor medida afectar a la excreción biliar.

- Eliminación biliar: los fármacos que interfieren en la eliminación biliar lo hacen fundamentalmente inhibiendo o induciendo diferentes transportadores en la membrana del hepatocito.

- Eliminación renal: existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas.

a) Competición por la secreción tubular activa: el sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente distintas sustancias. Existen dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; la administración conjunta de fármacos del mismo grupo hace que se enlentezca su eliminación.

b) Cambios en el pH urinario: al igual que ocurre con la absorción intestinal de fármacos, el pH urinario altera el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y consecuentemente su reabsorción tubular pasiva.

Los fármacos que acidifican la orina producen aumento de la eliminación de los fármacos básicos al estar estos más ionizados dificultando de esta forma su reabsorción. En cambio, los fármacos que alcalinizan la orina incrementan la eliminación de fármacos ácidos. (Ver tabla 1)

c) Cambios en el flujo sanguíneo renal: el flujo sanguíneo renal está controlado por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales. La inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, disminuye la filtración glomerular y la excreción renal, y por consiguiente, aumentan las concentraciones séricas (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

Drogas Ácidas	Drogas Básicas
Acetazolamida, indometacina	Amilorida
Ácido aminosalicílico, penicilinas	Dopamina
Cefaloridina, furosemida	Histamina
Probenecid	Morfina
Ácido salicílico	Meperidina
Sulfinpirazona	Compuestos de amonio cuaternario
Diuréticos diacídicos	Quinina
Ácido úrico	Serotonina
Contrastes radiológicos renales	Tolazolina
Conjugados de ácido glucurónico	Triamtereno, anfetamina, atropina
Conjugados de glicina y sulfato	Alopurinol, albuterol
Metotrexato	Clordiazepóxido, clorpromacina
Fenobarbital, fenitoína, teofilina, penicilamina, tolbutamida, warfarina, sulfadiazina, propiltiuracilo	Amiodarona
Codeína, diazepam, difenhidramina, efedrina, epinefrina	Bupivacaína, lidocaína, Imipramina, desipramina, kanamicina, Isoproterenol, hidralazina, metoprolol, pindolol, procaína, prometazina, propranolol, quinidina, tioridazina.

Tabla 1. Fármacos ácidos y Fármacos básicos (Linares Borges et al. 2002).

5.1.2.5 Moléculas de transporte

Las modificaciones que se realicen sobre las moléculas de transporte, son de gran importancia en los procesos farmacocinéticos, y pueden tener consecuencias que repercutirán sobre los efectos finales de los fármacos.

Tanto la glucoproteína-P como la OATP (polipéptidos orgánicos transportadores de aniones), pueden ser inducidas o inhibidas por diferentes fármacos. La inducción de la glicoproteína P puede significar una reducción de la biodisponibilidad de otro fármaco, por disminución de su absorción intestinal, o el aumento en el aclaramiento renal o biliar del mismo (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

5.1.3 De carácter farmacodinámico

Puede darse en los receptores, como antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización o desensibilización del receptor involucrado; en los procesos subsiguientes a la activación de un receptor; o en sistemas fisiológicos distintos que se contraponen o contrarrestan entre sí. Son, en otras palabras, modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando como resultado fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación.

Los mecanismos por los cuales ocurren las interacciones farmacodinámicas resultan difíciles de clasificar. Como norma general, se dice que cualquier interacción farmacológica que no pueda ser explicada por un mecanismo farmacocinético reconocible con una consecuencia cuantificable (modificación en los parámetros farmacocinéticos), debe ser atribuida a la presencia de un mecanismo farmacodinámico.

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas en las que un fármaco determinado causa una alteración en la relación concentración-efecto de otro fármaco cuando se administran conjuntamente. La expresión clínica de las interacciones farmacodinámicas se traduce en forma de potenciación del efecto de alguno de los fármacos implicados (interacción de carácter aditivo) o, por el contrario en una disminución del efecto farmacológico (interacción de carácter antagónico) (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Linares Borges et al. 2002).

5.1.3.1 Interacciones a nivel de receptor

Mediante el conocimiento de mecanismos y sus lugares de acción se pueden, en algunos casos, prever las posibles interacciones farmacodinámicas; es decir, la interacción ocurre a nivel de sus receptores bien por mecanismos directos o indirectos.

5.1.3.2 Interacciones a nivel del mismo sistema fisiológico

Estas interacciones son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico, pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas.

5.1.3.3 Alteraciones del balance hidroelectrolítico

Las variaciones hidroelectrolíticas que se producen en el organismo como consecuencia de un fármaco pueden dar lugar a alteraciones en los efectos de otros fármacos, principalmente aquellos que ejercen su acción a nivel del miocardio, la unión neuromuscular y el riñón (Confederación Farmacéutica Argentina; Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

5.2 Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas

Estos factores pueden agruparse en aquéllos que dependen de las características de los propios medicamentos y en los que dependen del paciente o derivan de una situación clínica determinada.

5.2.1 Dependientes del fármaco

- Características físico-químicas
- Dosis del fármaco
- Fármacos con elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas
- Utilización de inductores o inhibidores enzimáticos
- Fármacos de estrecho margen terapéutico
- Características farmacocinéticas
- Características farmacodinámicas

5.2.2 Dependientes del Paciente

- Automedicación
- Edad avanzada
- Enfermedades crónicas de curso inestable
- Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico
- Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
- Insuficiencia renal y hepática graves
- Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado (Flórez et al. 2008).

5.3 Fármacos implicados más frecuentemente en una interacción

Los fármacos que son potencialmente desencadenantes de una interacción son:

- Aquellos que muestran una alta afinidad a proteínas, con lo cual pueden, fácilmente, desplazar de su sitio de unión a otros fármacos haciendo que aumenten la fracción libre de los mismos y por lo tanto parezcan aumentar su concentración.
- Los que alteran el metabolismo de otros fármacos al estimularlo o inhibirlo.
- Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos.

Los fármacos que sufren con mayor frecuencia la acción desencadenante y provocan un efecto no deseado son:

- Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma tal que pequeños cambios en la concentración producen importantes cambios en el efecto.
- Los fármacos que dependen de las vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, para su eliminación.
- Aquellos que tienen una ventana terapéutica pequeña y originan toxicidad a causa de la Interacción (Flórez et al. 2008).

6. Influencia de la edad en la respuesta a los fármacos

6.1 Factores farmacocinéticos

En el anciano se producen cambios que se acentúan con la edad y que influyen tanto en la absorción de los medicamentos, como en la distribución y en la eliminación de los mismos (fig. 3).

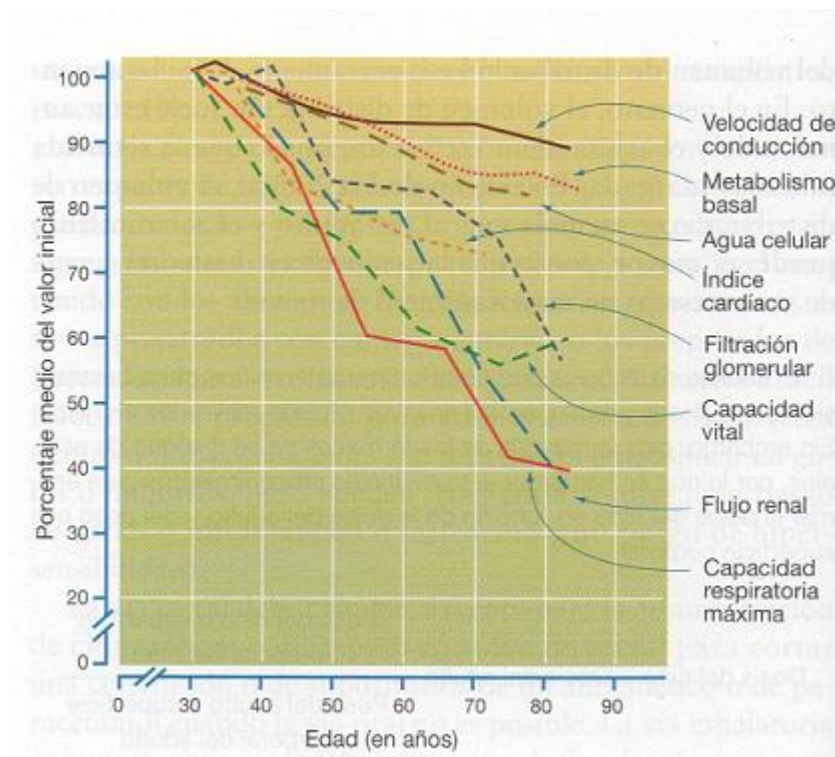


Figura 3. Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad. (Flórez et al. 2008)

6.1.1 Absorción

Acorde aumentan los años del hombre se produce aumento del pH gástrico, retraso del vaciado gástrico y disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal, que pueden retardar o alterar la absorción de los fármacos, aunque no se han descrito alteraciones en la cantidad de fármaco absorbido de ningún tipo que repercuta en sus efectos. Se han informado la disminución de la absorción del *hierro*, *calcio*, *tiamina*, *lactosa*, *vitamina B12* y *3-metilglucosa*, por lo cual es

necesario administrar una dosis mayor. Además se ve aumentada la absorción de *propranolol* por disminución de su primer paso hepático (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Homero Gac 2012).

6.1.2 Distribución

La concentración total de proteínas no cambia en el anciano, pero la concentración de albúmina plasmática disminuye, con lo que aumenta la fracción libre de drogas que tienen alta unión a proteínas. Este aumento de fracción libre de algunas drogas de alta unión a proteínas, lleva a un mayor riesgo de efectos tóxicos como: depresión respiratoria por *mepredina*, ataxia por *fenitoína*, problemas de coagulación por *warfarina*, e hipoglucemias por *tolbutamida*. Es también importante considerar la interacción droga – droga por el desplazamiento de una por otra en los sitios de unión proteica (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Homero Gac 2012).

6.1.3 Metabolismo

Establecer la relación entre edad y capacidad metabólica hepática no es simple y depende del tipo de reacción metabólica y el sexo. Debido a que la masa y el flujo hepático están reducidos en relación con el peso, se ve disminuido el metabolismo oxidativo por CYP3A4 en un 10-40%, y en forma menos clara el del CYP2C, CYP1A2 y otras reacciones de fase I; por la disminución del flujo hepático, las drogas de alta tasa de extracción hepática pueden alcanzar altas concentraciones en el plasma, y aquellas con estrecha ventana terapéutica, causar efectos adversos. Las reacciones de fase II, como la glucuronidación, sulfatación y acetilación, se encuentran conservadas (fig. 4) (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

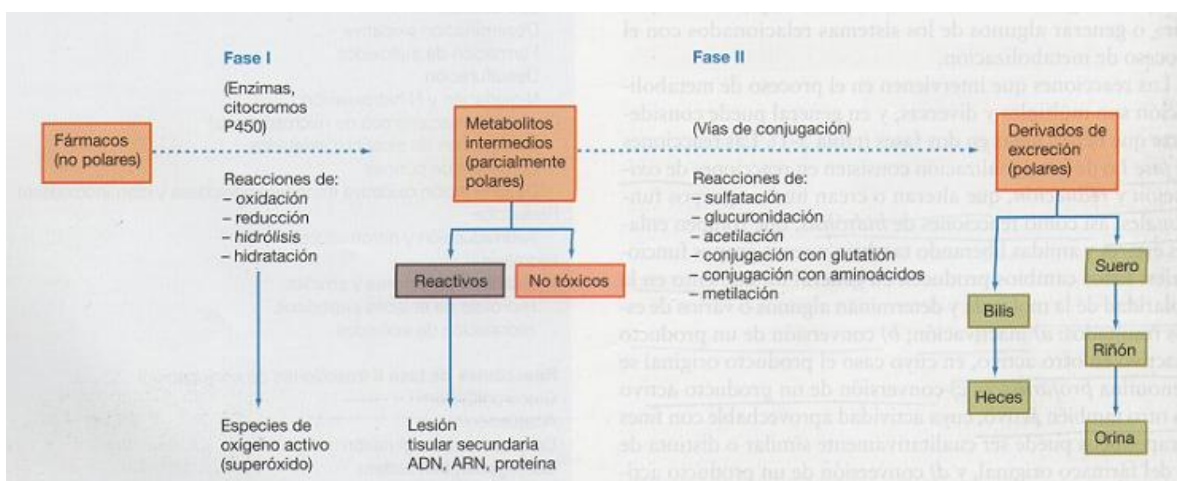


Figura 4. Fases del metabolismo de los fármacos. Flórez et al. 2008

6.1.4 Excreción renal

La excreción renal es el aspecto farmacocinético más importante en el anciano ya que entre los 20 y los 90 años hay una declinación casi lineal de la tasa de filtración glomerular y la secreción tubular del 35 al 50%, lo que va acompañado de una disminución de un 35% (a los 65 años) del flujo sanguíneo. Si además existe deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, retención urinaria, nefropatías o pielonefritis, no poco común en ancianos, la excreción renal se ve aún más disminuida.

Por lo tanto deben controlarse y hacer un ajuste de dosis de mantenimiento en aquellas drogas que se eliminan por riñón y tienen estrecha ventana terapéutica, como la *amantadina*, *aminoglucósidos*, *atenolol*, *cimetidina*, *digoxina*, *hipoglucemiantes orales*, *litio*, *procainamida*, *sotalol* o *vancomicina*. El paciente debe ser supervisado cuidadosamente y, puede ser útil la determinación sérica de drogas y el clearance de creatinina, prestando especial atención a que este último puede ser engañoso, puesto que aumenta menos de lo esperado ya que se encuentra reducida su formación por reducción de la masa corporal (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Homero Gac 2012). Por lo que la estimación de clearance de creatinina a partir de la creatinina sérica debe corregirse en función de la edad mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (Flórez et al. 2008):

$$\text{Clearance de la creatinina (mL/min)} = \frac{\frac{140 - \text{edad en años}}{\text{peso en kg}}}{72 (\text{creatinina sérica en mg/dL})} \times 0.85 (\text{en mujeres})$$

6.2 Factores farmacodinámicos

De igual modo que con la farmacocinética, se deben considerar cambios debido a la edad (en los receptores hormonales, adrenérgicos y de aminas biógenas) y a las patologías concomitantes, como enfermedad de Parkinson, demencias, y enfermedades psiquiátricas. Aunque no son bien conocidos los mecanismos involucrados, los ancianos parecen ser más sensibles a algunos efectos de las drogas (Flórez et al. 2008).

6.3 Otros factores que afectan la respuesta

La adhesión al tratamiento es un factor a considerar. Muchos ancianos no recuerdan tomar las dosis en los momentos adecuados. Otros, por problemas de audición, no entienden lo que deben tomar, cuándo, y por qué. Las dificultades en la vista impiden, en ocasiones, la lectura del prospecto o de las indicaciones médicas. La artrosis o el temblor pueden ser un factor que impida

la apertura de cierto tipo de envases. También son comunes las dificultades para tragar. Tienen mayor cantidad de episodios de depresión que pueden interferir en el seguimiento de las indicaciones. La falta de recursos económicos es otros de los factores que condiciona el seguimiento del tratamiento (Flórez et al. 2008; Homero Gac 2012).

Parte II

Estudio de relevamiento de campo

El estudio fue realizado en la ciudad de San Antonio de Areco, ciudad cabecera del partido del mismo nombre, perteneciente a la ciudad de Buenos Aires, que está ubicada a 113 km de la Capital Federal y que cuenta con una población total de 23.144 habitantes.

El partido de San Antonio de Areco comprende además, otras tres localidades: Duggan con 1.114 habitantes, Villa Lía con 1.623 habitantes y Vagues con 123 habitantes. Estos tres pueblos ubicados en los alrededores de la ciudad cabecera dependen en gran medida de ella y principalmente en materia de salud.

La ciudad de San Antonio de Areco cuenta con un hospital y varias salas de atención primaria dependientes de la Municipalidad, un policlínico y consultorios privados, dos instituciones geriátricas y nueve farmacias.

Un mínimo porcentaje de la medicación es dispensada en forma gratuita en los centros dependientes de la Municipalidad y el resto en las farmacias.

Para la realización de este trabajo se tomó como referencia la Farmacia Berola, ubicada en la esquina de Vieytes y Alsina.

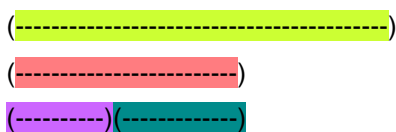
A la farmacia concurren pacientes provenientes de los distintos centros asistenciales, portando diferentes tipos de prescripciones médicas correspondientes a un número variado de Entidades de Medicina Prepaga y Obras Sociales, entre ellas PAMI.

Mediante la observación de las prescripciones médicas correspondientes a PAMI, se detectó el número de potenciales interacciones medicamentosas, por afiliado, teniendo en cuenta a aquellos principios activos y grupos de fármacos que mayormente participan en una potencial interacción medicamentosa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La **población total** que concurrió a la Farmacia Berola fue de 325 afiliados a PAMI.

La población que se incluyó en el estudio por presentar dos o más medicamentos prescritos fue de 250 pacientes (**población con posibilidad – incluida en el estudio**). Dentro de este grupo total hay incluidos 99 pacientes cuyas recetas fueron auditadas previamente por un segundo médico y dispensadas gratuitamente (**Auditadas - Resolución 337**, ver Anexo II); y 151 pacientes cuyas recetas médicas no son auditadas por un segundo médico y no están incluidas en dicha resolución (**No Auditadas**).



El total de los pacientes incluidos en el estudio es de 250 de los cuales: **151 pacientes** cuyas prescripciones no son auditadas por un segundo médico por no estar incluidos en la Resolución 337, y **99 están incluidos en dicha Resolución**, por lo que sus prescripciones han sido auditadas por un segundo médico.

- Se han encontrado los siguientes resultados:

Del total de los pacientes incluidos en el estudio (250) el 43% presenta potenciales interacciones medicamentosas en sus prescripciones médicas, esto significa que aproximadamente la mitad de las pacientes que tienen dos o más medicamentos prescriptivos tiene la posibilidad de presentar una interacción medicamentosa.

Al observar las prescripciones de los afiliados que no fueron incluidos en la resolución (151) se encontró que aproximadamente el 44% (66) presentó potenciales interacciones.

Al estudiar las prescripciones de aquellos afiliados que fueron auditados previamente por un segundo médico, se encontró que del total de los pacientes (99), aproximadamente el 42% (42) presentaban potenciales interacciones medicamentosas, un número similar al encontrado en aquellos pacientes que no fueron auditados. Por el contrario en este grupo de pacientes, donde existía una auditoría médica, se esperaba un menor número de interacciones.

Al estudiar las potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas por el riesgo que representan para el paciente se observó que el 12% de la población incluida (250) tenían potenciales interacciones que deberían ser evitadas, en otras palabras una de cada ocho pacientes presentó la posibilidad de tener interacciones medicamentosas de elevado riesgo para su salud.

Estudiando las prescripciones de aquellos pacientes cuyas prescripciones no habían sido auditadas por un segundo médico, encontramos que el 9% presentaba potenciales interacciones medicamentosas que debían ser evitadas por el riesgo que suponen para el paciente, es decir uno de cada once pacientes.

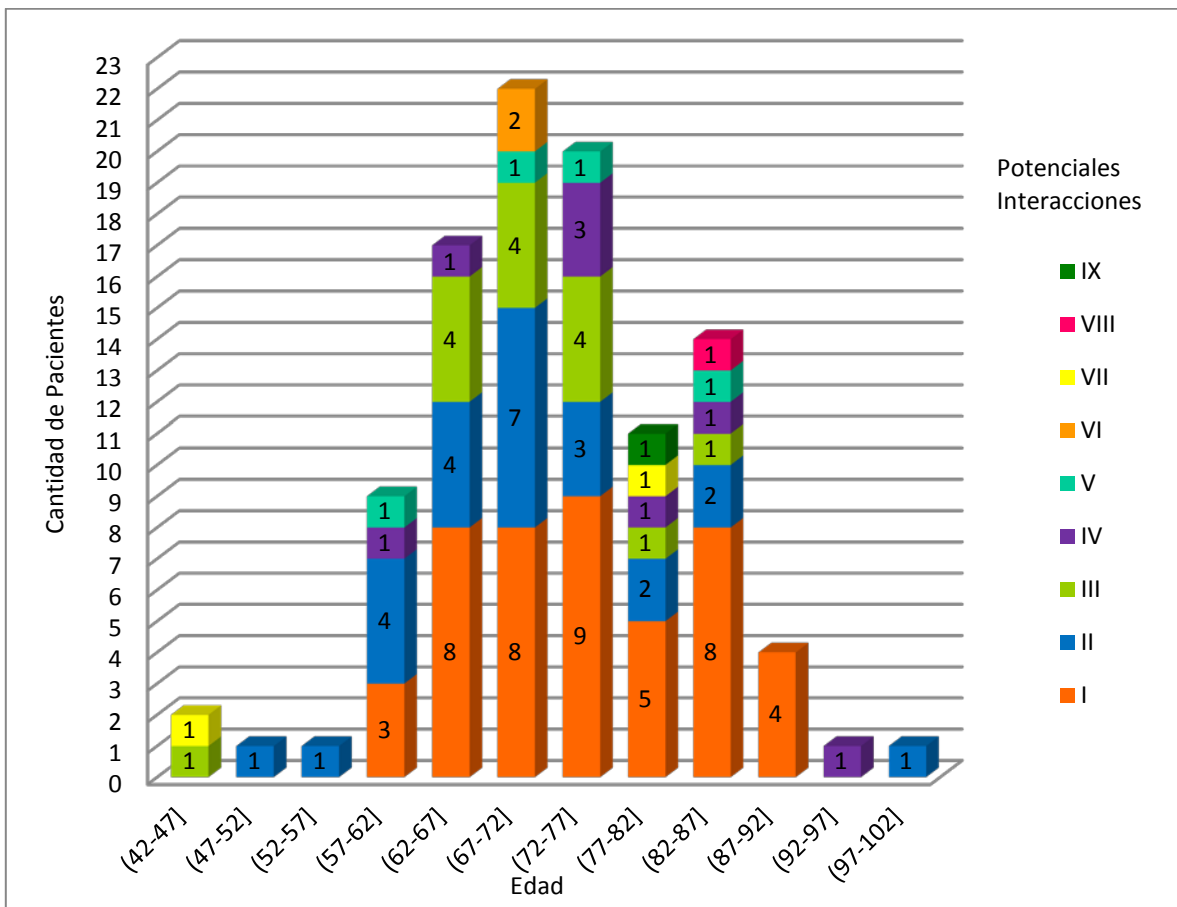
Observando las prescripciones de aquellos pacientes cuyas indicaciones habían sido auditadas por un segundo médico, nos encontramos con un número más elevado (17%) que en aquellos que no habían sido auditados, viendo que aproximadamente uno de cada seis pacientes presentaba potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas.

	Número de pacientes (n, %)	Potenciales interacciones (n, %)	Potenciales interacciones que deben ser evitadas (n, %)
Auditadas	99, 40%	42, 42%	17, 17%
No auditadas	151, 60%	66, 44%	13, 9%
Totales incluidos	250, 100%	108, 43%	30, 12%

- Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan.

Al calcular la cantidad de potenciales interacciones medicamentosas por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan, se ha observado que, por ejemplo, en el rango de edad de 57 a 62 años de un total de nueve (9) pacientes, hubo tres (3) pacientes con una (I) potencial interacción medicamentosa, cuatro (4) pacientes con dos (II) potenciales interacciones medicamentosas, un (1) paciente con cuatro (IV) potenciales interacciones medicamentosas y un (1) paciente con cinco (V) potenciales interacciones medicamentosas.

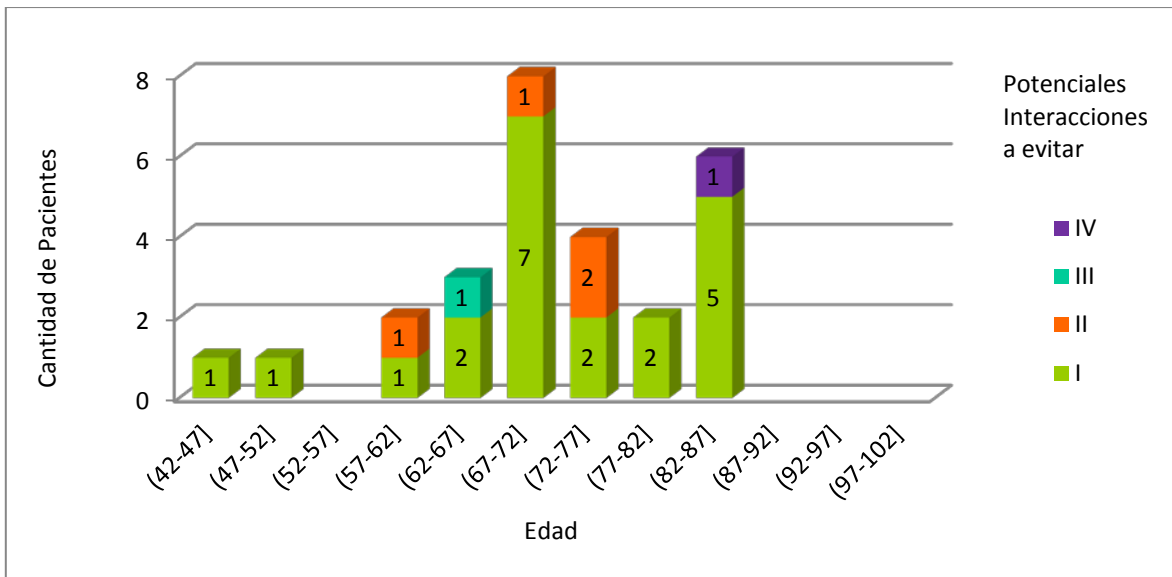
Gráfico 1: Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan



- Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas que deben evitarse, por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan

Al observar la cantidad de pacientes con interacciones que deberían ser evitadas de acuerdo al rango de edad, se ha visto, por ejemplo en el rango de 67-72 años de un total de ocho (8) pacientes, hubo siete (7) pacientes con una (I) potencial interacción medicamentosas que debería ser evitadas y un (1) paciente con dos (II) potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas.

Gráfico 2: Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas que deben evitarse, por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan



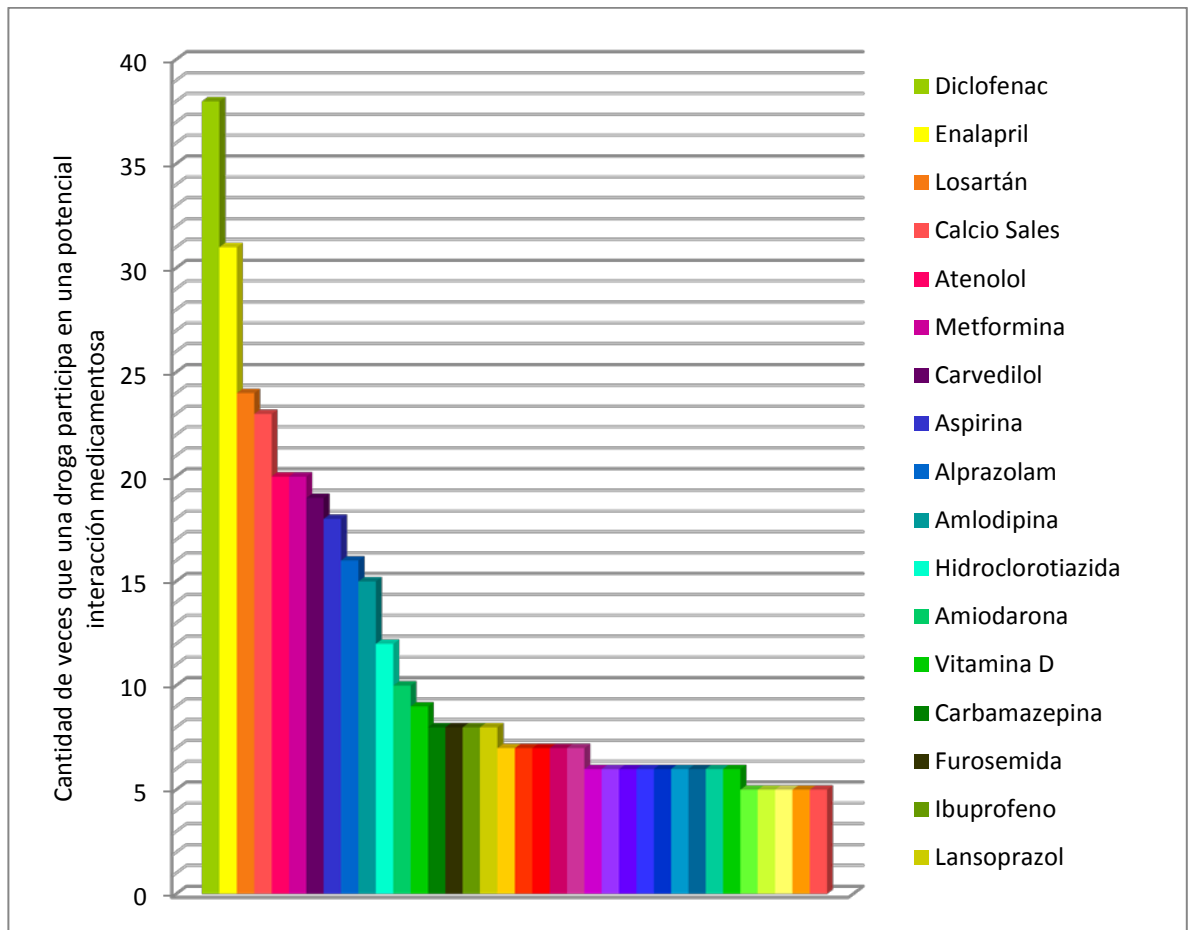
Mediante la observación de los Gráficos N° 1 y 2, se ha percibido que en el rango de edad de 62 a 77 años, existe una mayor cantidad de potenciales interacciones medicamentosas y una mayor cantidad de potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas. Esto tiene relación directa con la mayor cantidad de afiliados en este rango de edad.

En el segundo gráfico se observa que en el rango de edad de 82 a 87 años hubo cinco (5) pacientes con una (I) potencial interacción medicamentosa que debería ser evitada y un (1) paciente con cuatro (IV) potenciales interacciones medicamentosas que deberían ser evitadas. Esto tiene relación directa a la mayor cantidad de medicación prescrita a esos afiliados en este rango de edad.

- Cantidad de veces que una droga participa en una potencial interacción medicamentosa

Al auditar las recetas, se ha contabilizado la cantidad de veces que una droga ha participado en una potencial interacción medicamentosa, viéndose que el *diclofenac* ha sido la droga que mayor cantidad de veces ha participado en una posible interacción, seguido por el enalapril.

Gráfico 3: Cantidad de veces que una droga participa en una potencial interacción medicamentosa.



- Cantidad de veces que una misma potencial interacción medicamentosa se repite en las prescripciones médicas auditadas

Al calcular la cantidad de veces que una misma potencial interacción medicamentosa se ha repetido en las prescripciones de los afiliados a PAMI, se ha observado que la prescripción de losartan y diclofenac se ha repetido seis (6) veces en las recetas auditadas, al igual que la metformina y el enalapril.

Gráfico 4. Cantidad de veces que una misma potencial interacción medicamentosa se repite en las prescripciones médicas auditadas

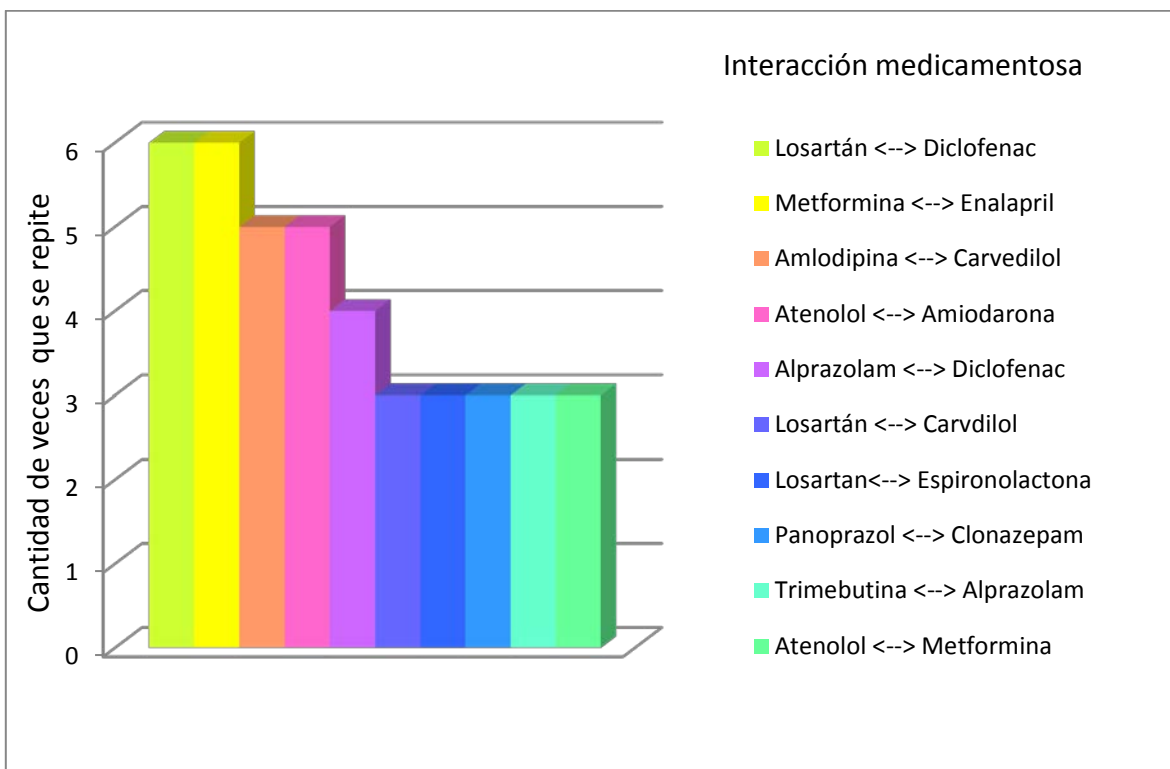


Tabla 2. Interacciones medicamentosas encontradas con mayor frecuencia: mecanismo de acción, riesgos y alternativas (ver Anexo III)

Fármacos	Riesgos	Mecanismos de acción	Prevención y alternativas
Diclofenac - Losartan	Aumento de la presión arterial	Interferencia en la producción de prostaglandinas renales vasodilatadoras y natriuréticas	Controlar periódicamente la presión arterial Alternativamente cambiar el analgésico
Enalapril - Metformina	Acidosis láctica hiperkalemica	Aumenta la glucólisis anaeróbica	Se debe evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa
Amlodipina - Carvedilol	Disminución de la función cardíaca e hipotensión grave	Los antagonistas del calcio potencian el efecto ionotrópico negativo de los β -bloqueantes	Monitorear adecuadamente la función cardíaca
Atenolol - Amiodarona	Inducción de bradicardia sinusal grave e hipotensión arterial	Potencian los efectos hipotensores. La amiodarona prolonga el periodo refractario y disminuye el automatismo sinusal	Monitorear la función cardíaca
Alprazolam - Diclofenac	Aumento de los efectos adversos del alprazolam	Inhibición del CYP 3A4 por el diclofenac	Controlar efectos adversos del alprazolam
Losartan - Carvedilol	Aparición de toxicidad por betabloqueantes	Inhibición del CYP 2C8/9 por el losartán	Controlar la aparición de toxicidad del carvedilol
Losartan - Espironolactona	Aumento del efecto hiperkalemico	Efecto aditivo de ambos fármacos que disminuyen excreción de potasio por vía renal	Antes y durante el tratamiento controlar valores de potasio
Pantoprazol - Clonazepam	Aumento del efecto sedativo sobre el SNC	Los IBP inhiben el metabolismo del clonazepam	Controlar la aparición de toxicidad. Emplear otra benzodiazepina como el lorazepam
Trimebutina - Alprazolam	Aumento del efecto sedativo sobre el SNC	Efecto aditivo de ambos fármacos que potencian la sedación	Monitorear el nivel de sedación y ajustar la dosis
Metformina - Atenolol	Aumento de riesgo de hipoglucemia	Bloqueo de los receptores β que aumentan la secreción de insulina, y activan la gluconeogénesis	Monitorear la glucemia y ajustar la dosis del hipoglucemiante

En el Anexo III se describen las interacciones medicamentosas halladas con mayor frecuencia en este estudio. Allí se describe el mecanismo de acción de cada uno de los medicamentos.

CONCLUSIONES

En este trabajo ha sido muy importante recabar la información sobre atención farmacéutica, los medicamentos, la prescripción de la receta médica, las reacciones adversas a medicamentos y en especial sobre las interacciones medicamentosas para luego, con este conocimiento, abocarnos al estudio de las posibles interacciones de medicamentos que pueden ocurrir en los pacientes adultos mayores.

Considerando que un 43% de la población auditada, con más de dos prescripciones, tiene posibilidad de sufrir algún tipo de interacción medicamentosa, debería tener un control médico estricto para detectar reacciones adversas, y así evitar poner en riesgo su salud. Esto podría lograrse a través del médico de cabecera que al reunir las prescripciones de otros médicos especialistas, transcribe la medicación completa de cada paciente. Sería muy importante que el médico de cabecera, que tiene la posibilidad de conocer la totalidad de las patologías y diferentes esquemas para tratarlas, tome la decisión acerca del tratamiento terapéutico a seguir para evitar las interacciones medicamentosas que en algunos casos podrían producir graves reacciones adversas.

Por otro lado tenemos a los afiliados que han sido incluidos en la Resolución 337 de PAMI, la cual provee a los mismos de sus medicamentos en forma gratuita; para que un paciente sea incluido en la misma existe un médico auditor quién, al igual que el médico de cabecera, conocerá la medicación completa del paciente, y sus diagnósticos, como así también evaluará su situación económica. Asimismo, hemos observado que un 42% de los afiliados presentan potenciales interacciones medicamentosas, número no inferior al de la población que no es auditada por un segundo médico y al observar que las interacciones que deberían ser evitadas o mejor controladas, por el riesgo que estas representan para el paciente, se incrementan de una cada once pacientes (9%) a una cada seis (17%), es evidente la necesidad de coparticipación de todos los profesionales que están en contacto con estos pacientes, para evitar o controlar a este tipo de pacientes.

Conociendo las patologías más comúnmente diagnosticadas en los pacientes adultos, la medicación que más se les prescribe coincide con las que más potenciales interacciones medicamentosas presenta. Por ello, es necesario tener especial cuidado al prescribir o dispensar este tipo de medicación. No por ser más frecuentemente prescripto un medicamento tiene menor riesgo para la salud del paciente o menor posibilidad de participar en una potencial interacción.

Se presentan en el gráfico N° 4 los grupos de potenciales interacciones medicamentosas más frecuentemente encontradas, y en la tabla N° 2, los mecanismos de acción, riesgos y alternativas para las mismas. Los pacientes que las presentan son aproximadamente el 40% de la población que sufre potenciales interacciones medicamentosas.

Se concluye que es necesario controlar de una forma más exhaustiva la medicación que este grupo de pacientes consume, ya que como se explicó, al existir la posibilidad de que una interacción ocurra, es fundamental el seguimiento minucioso de cada caso con estudios específicos para determinar si el paciente está o no experimentando una reacción medicamentosa indeseada.

Esto puede lograrse ya sea a través del médico de cabecera, o el médico auditor de PAMI, tanto como a través del farmacéutico. Dado que el paciente de PAMI, suele atenderse siempre en la misma farmacia, y gracias a la tecnología actual sería sencillo tener una ficha de cada uno con la medicación prescrita que nos alerte de una potencial interacción, quedaría después como tarea para el farmacéutico estudiarla en profundidad, considerar opciones para el paciente, recomendar formas para controlarlas y principalmente trabajar en conjunto con el cuerpo médico para solucionarlas.

Bibliografía

AVENADAÑO L, Carmen. Introducción a la Química Farmacéutica. Segunda Edición. España: Mc Graw Hill interamericana, 2001.

BONAL, J; ALERANY, C; BASSONS, T; GASCÓN, T. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Farmacia Hospitalaria. En: SEFH publicaciones, [en línea], 2002, tomo 1. Disponible en internet: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap21.pdf>

COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES. Códex Farmacéutico Bonaerense. Buenos Aires, 2010.

CONFEDERACIÓN FARMACEUTICA ARGENTINA (ed.). Farmacología y farmacoterapia. Buenos Aires: Talleres gráficos alfa beta, sf. 203 p. ISBN 987-97696-0-0

DECRETO Nº 9.763 Reglamentación Ley 16463. Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública. Buenos Aires 2 de Diciembre de 1964.

DECRETO Nº 9.763. Buenos Aires 2 de diciembre de 1964.

FARMACOPEA NACIONAL ARGENTINA. VI edición. 1978

FARMACOPEA NACIONAL ARGENTINA. VII edición. 2002

FILIE HADDAD, Marcela; SATIE TAKAMIYA, Aline; MARTINS DA SILVA, Eulália Maria y BARROS BARBOSA, Débora. Farmacología en la tercera edad: medicamentos de uso continuo y peligros de la interacción medicamentosa. *Gerokomos* [online]. 2009, vol.20, n.1, p. 22-27. ISSN 1134-928X. [citado noviembre 2011]. Disponible en internet: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2009000100004&lng=es&nrm=iso

FLOREZ, Jesús. Farmacología humana. V edición. Barcelona: Elsevier España, 2008. 1521 p. ISBN 978-84-458-1861-9

HARDMAN Joel G (ed.). Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. X edición. Cuauhtémoc: Mc Graw-Hill interamericana, 2001. II volúmenes. ISBN 970-10-3879-7

HOMERO GAC E. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. En: Revista médica clínica Condes, [en línea], 2012, vol. 23, no.1, p. 31-35. ISSN. [citado mayo 2012]. Disponible en internet: http://essalud.gob.pe/downloads/empresarial/salud/polif_morb_ad_may.pdf
http://higher.ed.mcgrawhill.com/sites/dl/free/6071503060/816973/aristil_mf_5e_capitulo_muestra.pdf

INDIANA UNIVERSITY, Department of Medicine. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. 2003. Disponible en internet: www.drug-interactions.com

LABENZ, J; PETERSEN, K. U.; RÖSCH, W y KOELZ, H. R. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003, vol.17, p. 1015–1019.

LEY 11405 Ley de medicamentos de la Provincia de Buenos Aires. Boletín Oficial de la Provincia de Buenos Aires. Buenos Aires 18 junio de 1993.

LIMA, Rhanna Emanuela Fontenele; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online]. 2009, vol.17, n.2, p. 222-227. ISSN 0104-1169. [citado en noviembre 2011]. Disponible en internet: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692009000200013&script=sci_arttext&lng=es

LINARES BORGES, A., P.M. MILLÁN VÁZQUEZ, L. JIMÉNEZ FERNÁNDEZ, J.M et. al. Interacciones medicamentosas. En: *Acta Farm. Bonaerense*, [en línea], 2002, vol. 21, no.2, p.139-148. ISSN 0326-2383. [citado abril 2012]. Disponible en internet: http://www.latamjpharm.org/trabajos/21/2/LAJOP_21_2_2_2_3B9FQZINM4.pdf

LUIS RAMOS, Guido E; GONZALEZ CABEZA, Yoleisi; LOY ACOSTA, Sulay y CUBERO MENENDEZ, Ormandi. Evaluación de la relación beneficio/riesgo en la terapéutica de pacientes geriátricos. *Rev Cubana Farm* [online]. 2002, vol.36, n.3, p. 170-175. ISSN 1561-2988. [citado en noviembre 2011].

MARRERO FRANCÉS, J. Interacciones medicamentosas de los antiulcerosos. En: *Emergencias, Servicio de urgencias, Clínica Puerta de Hierro, Madrid*. [en línea], 2002, vol. 14, n. 1, p. 14-18. [citado noviembre 2011]. Disponible en internet: http://www.semes.org/revista/vol14_1/S14-S18.pdf

MUSSO CG y Col. Los orígenes del uso del recipe (rp/) en las recetas médicas. Del Antiguo Egipto a la medicina moderna. En: Servicio de Nefrología (C.G.M.), Servicio de Dermatología (P.A.E.), Hospital Italiano de Buenos Aires. [en línea], 2005, vol. 2, p. 86-87. [citado en diciembre 2011]. Disponible en internet: http://www.hospitalitaliano.org.ar/archivos/noticias_attachs/47/documentos/10461_2005-2.86-87.pdf

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la reunión de la OMS en Tokio. 1993. Disponible en internet: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf>

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guía servicios farmacéuticos en la atención primaria de la salud. Washington, 2011.

OSCANOA, Teodoro. Interacción medicamentosa en Geriatría. En: Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos [en línea]. jun. 2004, vol.65, no.2, p.119-126. ISSN 1025-5583. [citado jun. 2012]. Disponible en internet: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v65n2/a06v65n2>

PENA FLEITES, Caridad; MENENDEZ SANCHEZ, Olga María; RIVERO MORENO, Manuel y YODU FERRAL, Nancy. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [online]. 2000, vol.38, n.1, p. 48-52. ISSN 1561-3003. [citado en noviembre 2011] Disponible en internet: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032000000100007&script=sci_arttext

RODRIGUEZ de BITTNER, Magaly; GIRÓN AGUILAR, Nora; MENÉNDEZ, Ana María (ed.). Atención farmacéutica al paciente ambulatorio. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología No. 5.5. 1997. Disponible en internet: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/afambulatorio.pdf>

WIEDENMAYER, Karin; SUMMERS, Rob S.; MACKIE, Clare A et. al. Desarrollo de la práctica de la farmacia centrada en la atención del paciente. Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica, 2006.

Anexos

Anexo I. Apotheke MR

Apotheke MR es un software ágil e intuitivo. Posee las herramientas necesarias como para realizar un seguimiento farmacológico de los pacientes de una manera completa y segura. También cuenta con un punto muy fuerte para el profesional farmacéutico, que es una alerta automática de interacciones medicamentosas.

Anexo II. Planes de PAMI

La cobertura de medicamentos por PAMI está basada en el Plan Médico Obligatorio (PMO) que indica el porcentaje de cobertura de cada medicamento.

Todos los pacientes afiliados a PAMI cuentan con un médico de cabecera que es quien reúne las prescripciones de otros médicos especialistas y transcribe la medicación completa de cada paciente. El médico de cabecera tiene la posibilidad de conocer la totalidad de las patologías y diferentes esquemas para tratarlas.

Existe un Sistema de Provisión de Medicamentos con cobertura al 100% (Resolución 337). Los afiliados de PAMI para ser incluidos en esta Resolución deben presentar las recetas emitidas por el médico de cabecera, ante el médico auditor del INSSJP quién autorizará o no su inclusión dentro de la Resolución 337.

Anexo III. Potenciales interacciones medicamentosas encontradas en las prescripciones auditadas

A - Losartan y Espironolactona

Puede aumentar el efecto hiperkalemico. Se sugiere monitorear los efectos adversos.

Antagonistas de los receptores AT1 (Losartan)

Los ARA-II (antagonistas de los receptores AT1) bloquean de forma competitiva las acciones de la angiotensina II mediadas por la estimulación de los receptores AT1. De esta forma la angiotensina II puede únicamente estimular los receptores AT2, los cuales producen efectos vasodilatadores, natriureticos y antitroficicos que están mediados a través de la liberación de NO y prostaglandinas E2 e I2. Los ARA-II, a diferencia de los IECA, bloquean las acciones de la angiotensina II independientemente de su vía de síntesis y evitan las reacciones adversas secundarias al aumento de cininas (tos y angioedema).

Los ARA-II son la alternativa a los IECA, en pacientes en los cuales no pueden ser administrados estos o no son tolerados los efectos adversos o no tienen respuesta al tratamiento convencional.

Estos fármacos no deben asociarse con fármacos nefrotóxicos o que produzcan hiperpotasemia, además están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, en embarazadas, estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con riñón único (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

Antagonistas de la aldosterona (Espironolactona)

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen aumentadas las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ésta, en el túbulo renal distal y colector produce depleción de K^+ y Mg^{+2} y retención de Na^+ y agua, lo que facilita la aparición de arritmias cardiacas y edemas. Los efectos de la aldosterona en el corazón son aumento de la hipertrofia y fibrosis las cuales disminuyen la distensibilidad ventricular y participa en los procesos de remodelación cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca. Además, al aumentar el tono simpático, que unido a la fibrosis, permite la aparición de arritmias cardiacas.

Las concentraciones plasmáticas de aldosterona se ven disminuidas en un comienzo no muy duradero (no más de dos meses) por los IECA y los ARA II, razón por la cual para bloquear de forma permanente los efectos de la aldosterona, es necesario recurrir a antagonistas de sus receptores, como la espironolactona y eplerenona.

Los efectos adversos comunes son vómitos, diarreas, ginecomastias (espironolactona), hiperpotasemia, y aumento de las concentraciones plasmáticas de creatinina (debe suspenderse el

tratamiento si la potasemia es superior a 6 mmol/L o el aclaramiento de creatinina igual o inferior a 30 mL/min). El riesgo de hiperpotasemia potencialmente fatal, aumenta si estas se asocian a IECAS, ARA-II, suplementos de potasio y AINES (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

B) - Losartán y Carvedilol

El losartán posee un efecto inhibitor del citocromo P450 2C8/9 (ver tabla anexo VI) y en consecuencia puede disminuir el metabolismo del carvedilol y favorecer la aparición de efectos adversos de este último. Se sugiere controlar la aparición de toxicidad del betabloqueante.

C) - Diclofenac y Losartan

La administración de un AINE junto con un antagonista de la angiotensina II puede producir una disminución del efecto antihipertensivo con aumento de los valores de presión arterial por interferir con la producción de prostaglandinas renales vasodilatadoras y natriuréticas. Se sugiere controlar periódicamente la presión arterial o cambiar el analgésico.

Diclofenac

El diclofenac, a dosis habituales, interfiere en menor medida en la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINEs y es uricosúrico (aumenta la excreción de ácido úrico en la orina, reduciendo la concentración de ácido úrico en plasma sanguíneo). Disminuye la concentración de ácido araquidónico en leucocitos, además de inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG).

Tiene una alta unión a proteínas (99.5%), se elimina por orina (65%) y la bilis (35%), tras sufrir hidroxilación y conjugación.

Riesgo cardiovascular:

Los inhibidores selectivos de la COX2 (más conocidos como Coxibs) ejercen la acción antiinflamatoria sin afectar a la COX1, relacionada con las funciones de mantenimiento del epitelio gástrico, lo que teóricamente supondría una ventaja en cuanto a la seguridad gastrointestinal. Así, una mayor inhibición de la COX2 frente a la COX1 y por ende la síntesis de la PGI2 endotelial,

desplazaría el balance TXA₂/PGI₂ hacia un estado de proagregación plaquetaria y vasoconstricción.

La estructura del etoricoxib es probablemente la responsable de su acción prooxidante, del aumento de la oxidación de LDL, de la disminución de la capacidad antioxidante del plasma y del aumento de la generación no enzimática de isoprostanos.

En relación al uso de diclofenac en dosis de 150mg/día es asociado con el aumento de riesgo aterotrombótico del mismo orden que algunos COXIBs o, al menos, según el ensayo MEDAL, al del ericoxib (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

D) - Alprazolam y Diclofenac

Al ser el diclofenac inhibidor del citocromo P450 3A4 pueden incrementarse los efectos adversos del alprazolam. Se sugiere monitorear clínicamente en aquellos pacientes que reciban ambos fármacos en forma simultánea.

E) - Trimebutina y Alprazolam

El uso con benzodiazepinas puede potenciar el efecto sedativo sobre el sistema nervioso central. Monitorear el nivel de sedación del paciente y ajustar dosis.

Fármacos procinéticos

Son fármacos capaces de mejorar el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora.

Trimebutina.

La trimebutina es capaz de producir complejos motores migratorios y se ha demostrado su capacidad para mejorar los síntomas dispépticos que se relacionan con la estasis gástrica.; y por su acción anticolinérgica puede aliviar espasmos intestinales.

Mecanismo de acción

Al actuar como agonista sobre receptores μ y δ de las neuronas excitatorias no colinérgicas intramurales del tracto gastrointestinal, disminuyen la motilidad intestinal.

Sobre los receptores κ opioides encefalinérgicos de neuronas inhibitorias, ejerce efectos inhibitorios (siendo un análogo periférico de las encefalinas).

Disminuye el aumento posprandial de la liberación del polipeptido y de gastrina, posiblemente por interrumpir el efecto vagal al páncreas.

Restaura la motilidad intestinal luego de una atonía o un espasmo, estimulando la actividad normal. Por ello, es efectiva tanto en el paciente constipado como en el diarreico.

Dentro de los efectos adversos cabe destacar: pesadez abdominal superior, boca seca, nauseas, disminución del recuento de eritrocitos y somnolencia (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

Receptor GABA

Las benzodiacepinas al aumentar la probabilidad de abertura del canal del Cl^- , permiten una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción; esto es posible ya que se fijan de manera específica a sitios estrechamente vinculados con la sinapsis GABA e interactúan con un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor GABA_A .

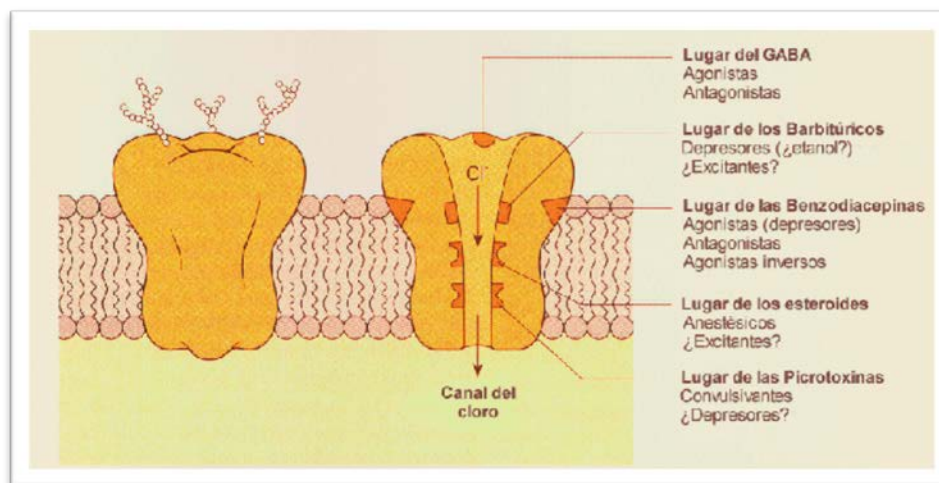


Figura 4. Modelo estructural del receptor de GABA_A unido al canal de Cl^- . Tomado de Siegel, G. J (ed.): "Basic Neurochemistry"

El receptor GABA_A es un receptor asociado a canales iónicos, es una proteína pentamérica transmembranal, en la que las cinco subunidades se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable a Cl⁻.

Características farmacocinéticas

Tiene una buena absorción oral, aunque algunas según su liposolubilidad lo hacen más rápido que otras, ya que todas por ser suficientemente liposolubles atraviesan bien la barrera hematoencefálica por lo que el equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente. Esto hace que en dosis únicas el comienzo del efecto y el t_{max} dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Se unen en elevada proporción a la albumina, la unión a proteína no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados.

El metabolismo de las mismas es muy complejo, dándose principalmente las reacciones de oxidación, n-desalquilación e hidroxilación; unas pocas (entre las que se encuentra el clonazepam) son metabolizadas por la nitroducción.

Estos procesos son dependientes del CYP3A4, los productos derivados de estas primeras fases metabólicas, así como aquellas que ya están hidroxiladas sufren conjugación con el ácido glucurónico o con sulfato.

La oxidación es una vía susceptible ya que puede ser alterada por factores tales como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos (cimetidina, estrógenos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), entre otros), por el contrario estos factores ejercen efectos mínimos sobre la conjugación.

Reacciones adversas

Sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motoricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida, pueden producir amnesia anterógrada, alteraciones en los procesos de consolidación y almacenamiento, conducta agresiva u hostil por desinhibición, o un estado de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

F) - Pantoprazol y Clonazepam

Los inhibidores de la bomba de protones inhiben el metabolismo del clonazepam, aumentando sus concentraciones plasmáticas y toxicidad (depresión del SNC, sedación). Se recomienda controlar la posible aparición de toxicidad en estos pacientes y, si es necesario, emplear otra benzodiacepina cuyo metabolismo no sea modificado por los inhibidores de la bomba de protones (ej.: Lorazepam) (Labenz, et al. 2003).

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son bases débiles que actúan como pro fármaco y requieren de activación en un ambiente ácido. Se absorben en el intestino delgado, y pasan a la sangre alcanzando la célula parietal, a valores de pH fisiológico sus moléculas que atraviesan bien las membranas fisiológicas, difunden al citoplasma y en el medio ácido del canaliculo secretor se protonan, lo que los convierte en un compuesto tetracíclico activo (derivado sulfonamido) por lo cual pierden su capacidad para traspasar las barreras biológicas quedando atrapados. Este derivado activo reacciona rápidamente mediante enlace covalente con los grupos sulfhidrilos del sector luminal e la H^+/K^+-ATP_{asa} formando el denominado complejo inhibitorio.

La inhibición de la bomba de protones por los IBP puede considerarse irreversible y no competitivo, por lo que una vez instaurado no necesita de una concentración plasmática del fármaco para mantenerse. La única forma que tiene la célula para restaurar su capacidad secretoria es sintetizar *de novo* una molécula de la enzima y teniendo en cuenta que la semivida de la H^+/K^+-ATP_{asa} humana es superior a 18h, esta necesidad de génesis determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la producción de H^+ .

Farmacocinética

Los IBP son inestables a pH bajo, por lo que para su administración oral se lo hace en gránulos con capa entérica encapsulados en gelatina o como tabletas con cubierta entérica. De esta forma, solo se disuelven a un pH alcalino, lo cual evitará la desintegración en el esófago y estómago, y favorecerá su absorción por el duodeno. Dado que no todas las bombas o todas las células parietales son funcionales al mismo tiempo, se requiere varias dosis (de 5 a 7 días) para producir supresión máxima de la secreción del ácido.

Presentan una unión a proteína plasmática superior a 90%, por lo que su volumen de distribución es escaso. Pueden atravesar barreras hematoencefálica y plasmática.

Con excepción del rabeprazol (el cual tiene un importante componente no enzimático) se metabolizan rápidamente en el hígado por el citocromo P450 (en particular CYP2C19 y CYP3A4).

Sus metabolitos se excretan por orina o heces. La semivida de eliminación de los IBP es de 1 a 2 hs.

Efectos adversos frecuentes de los IBP e interacciones farmacológicas

Las manifestaciones descritas más frecuentemente son de intensidad leve y transitoria y se destacan: náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, mareo, erupción cutánea y cefaleas. Episodios más graves aunque mucho menos frecuentes son: nefritis intersticial y hepatitis tóxica.

Se los relaciona con un incremento de las incidencias de infecciones en el tracto digestivo superior y respiratorio, en particular por *clostridium difficile* y la neumonía por aspiración.

Los IBP no se han relacionado con riesgo teratogénico importante cuando son utilizados durante el primer trimestre de embarazo, aunque se recomienda tener precaución; no son recomendados durante la lactancia (aunque se desconoce si se eliminan y cuánto con la leche materna). Se han asociado a un menor aumento de peso en el neonato.

Al aumentar el pH intragástrico, los IBP, modifican la absorción de otros fármacos: En algunos casos la reducen como ser: ketoconazol, calcio, sales de hierro, tiroxina y antirretrovirales como el atazanavir y ritonavir; en otros los aumenta: digoxina, ácido acetilsalicílico, furosemida y nifedipino.

Los IBP inhiben la actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450, disminuyendo la depuración de benzodiazepinas, anticoagulantes orales (warfarina), fenilhidantoína, fenitoina (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001; Marrero Francés 2002).

G) - Metformina y Atenolol

El uso de bloqueantes beta con hipoglucemiantes orales puede aumentar el riesgo de hipoglucemia y disminuir los síntomas asociados a la misma por sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y a nivel cardiovascular secundario al bloqueo β_2 . Este efecto está relacionado principalmente con el uso de bloqueantes beta no selectivos como el propranolol, siendo mucho menos frecuente con bloqueantes selectivos β_1 . Evitar el uso de bloqueantes beta adrenérgicos no selectivos, y en caso de utilizar bloqueantes selectivos β_1 , monitorear la glucemia cuidadosamente y ajustar la dosis del hipoglucemiante.

Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina

Biguanidas

El único fármaco actualmente aceptado de este grupo es la metformina.

La metformina es un fármaco antihiper glucemiante, no hipoglucemiante, por lo que no tiene la capacidad de producir hipoglucemia, sino que reduce la hiper glucemia basal y postprandial del diabético; no causa liberación de insulina por el páncreas, aunque es inactiva en ausencia de insulina.

Su mecanismo de acción esta dado por:

- En el hepatocito: inhibición de gluconeogénesis, activación de una proteincinasa dependiente AMP (AMPK) lo que reduce la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa; induce la oxidación de ácidos grasos y suprime la expresión de enzimas lipogénicas.

- En el músculo: activa la AMPK y aumenta la captación de glucosa (efecto aditivo al de la insulina), además a nivel subcelular aumenta la translocación de transportadores GLUT-4 a la membrana plasmática; como consecuencia aumenta la penetración de glucosa en los tejidos con aumento de su metabolismo, en particular de la glucólisis anaeróbica; reducción de la gluconeogénesis hepática y de la síntesis de glucosa y reducción de la absorción intestinal de la glucosa. Mejora el perfil dislipidémico de los diabéticos, pudiendo reducir los triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y hasta a veces incrementa el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), pudiendo también mejorar el estado fibrinolítico y reducir la agregación plaquetaria.

La metformina se absorbe principalmente por intestino delgado. No se une a proteínas y se excreta por orina sin cambios. Tiene una semivida de aproximadamente dos horas, por lo que debe administrarse dos o tres veces al día.

La reacción adversa más grave, pero infrecuente es la acidosis láctica; solo aparece en situaciones en que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorezcan la producción de lactato (en dosis tóxicas de metformina, o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática o alcoholismo). Dentro de las más comunes puede citarse las gastrointestinales: anorexia, náuseas, molestias abdominales o diarrea.

Bloqueantes β -adrenérgicos

Como es sabido al estimularse los receptores β 1-adrenérgicos, aumenta la contractilidad, la frecuencia (efecto pro-arritmico) y las demandas miocárdicas de oxígeno, lo que agrava la isquemia miocárdica; además al aumentar la liberación de renina y activa el Sistema Renina-

Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Además se induce hipertrofia y remodelado de la cavidad ventricular, aumento de la producción de citocinas pro-inflamatorias y de radicales libres, por la estimulación simpática la que al aumentar la concentración de calcio produce una intoxicación directa sobre el miocito cardiaco y acelera el proceso de apoptosis de los cardiomiocitos. Todas estas acciones explican por qué los antagonistas β -adrenérgicos mejoran la sintomatología, calidad de vida, la clase funcional, la situación hemodinámica (por aumentar el volumen minuto cardiaco y la tolerancia al ejercicio) y disminuyen la mortalidad de los pacientes con insuficiencias cardiacas y cardiovasculares.

Los β -bloqueantes están integrados por un grupo de fármacos heterogéneo, con diversos perfiles farmacológicos. En general, la repuesta hipotensora a los β -bloquenes es mayor en hipertensos jóvenes, hombres y de raza blanca.

Se los clasifica en:

- a) β -bloqueantes no cardioselectivos: propranolol, carteolol, nadolol, oxprenolol, sotalol.
- b) β -bloqueantes cardioselectivos (de mayor a menor cardioselectividad): bisoprolol, atenolol, esmolol, metoprolol y acetobutolol.
- c) β -bloqueantes cardioselectivos con propiedades vasodilatadoras: celiprolol, nebivolol.
- d) β -bloqueantes de acción adicional α -bloqueante: carvedilol, labetalol, bucindol.

La mayoría de los efectos adversos de estos fármacos está dada por el bloqueo de los receptores β . Se han descrito, bradiarritmias graves en particular en pacientes con alteraciones en la conducción auriculoventricular, aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y reducción del HDL, hipersecreción de insulina, activación de la glucogenólisis muscular lo que puede contribuir a generar astenia y cansancio, fenómenos tipo Raynaud, reducción de la capacidad para realizar ejercicio, impotencia; en el SNC también producen efectos indeseables tales como trastorno de sueño (pesadillas, insomnio) y tendencia depresiva; la suspensión brusca puede producir síndrome de abstinencia. Estos fármacos deben ser utilizados con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, diabetes mellitus y claudicación inminente. Están contraindicados en pacientes con bradicardia grave, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, y especialmente los no selectivos, en asma o broncoespasmo moderado a grave.

Los β -bloqueantes presentan interacciones farmacológicas potenciando el efecto de hipotensores vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos y α -bloqueantes.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los β -bloqueantes tradicionales, en especial el atenolol, son menos efectivos para reducir complicaciones cardiovasculares y disminuir la incidencias de accidentes cerebrovasculares que otros hipotensores, y que el uso prolongado de β -bloqueantes causa diabetes de nueva aparición con más frecuencia que otra clase de nuevos fármacos; dada la pandemia actual de obesidad y diabetes tipo 2 y su común asociación con hipertensión (síndrome metabólico), la primicia de que estos fármacos son de elección de primera línea está en discusión (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

H)- Atenolol y Amiodarona

La administración de un bloqueante beta y amiodarona puede inducir bradicardia sinusal grave e hipotensión arterial. Se recomienda monitorear la función cardíaca cuidadosamente.

Fármacos antiarrítmicos del grupo III: fármacos que prolongan la duración del potencial de acción a concentraciones a las que no modifican la conducción intracardíaca.

Amiodarona

La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea y algunas de sus acciones antiarrítmicas y su toxicidad son atribuibles a la interacción con receptores nucleares de la hormona tiroidea. Presenta un mecanismo de acción múltiple, ya que bloquea diversas corrientes de salida de K^+ , la I_{Na} y la I_{CaL} , posee propiedades vasodilatadoras y antianginosas, y a altas dosis bloquea de forma no competitiva los receptores α y β -adrenérgicos.

En tratamientos agudos (administración transvenosa), la amiodarona prolonga el periodo refractario y deprime la velocidad de conducción a través del nodo AV, prolongando de esta forma el intervalo PR, y las vías accesorias, lo que explica su efectividad en el tratamiento de taquicardia supraventriculares.

En tratamientos crónicos, disminuye la frecuencia sinusal y prolonga la duración del potencial de acción y el periodo refractario, lo que prolonga el intervalo QT. De esta forma, y al aparecer esta prolongación más marcadamente en células que presentan una duración más corta (como son las musculares auriculares y ventriculares) y menos marcada en las células de Purkinjr, las cuales presentan una duración más larga, la amiodarona uniformiza la duración de los potenciales de acción y de los periodos refractarios ventriculares, y dificulta la aparición de arritmias por reentrada.

Características farmacocinéticas

La amiodarona se absorbe de forma lenta e irregular por vía oral y alcanza su C_{max} al cabo de 3-7h. Tiene un porcentaje de unión a proteínas de 98%, y dada su gran liposolubilidad se acumula lentamente en el tejido graso, pulmón, el miocardio y el musculo esquelético; por esta razón si no se utilizan dosis de sobrecarga, sus efectos tardan de 2 a 3 semanas en aparecer. Se transforma a nivel hepático por el CYP3A4 produciendo diversos metabolitos activos que son eliminados por vía biliar.

Produce alta incidencia de reacciones adversas, que en ocasiones obliga a discontinuar el tratamiento; entre estas se pueden nombrar las digestivas caracterizadas por estreñimiento, vómito, náuseas; las neurológicas como neuropatías, cefaleas, mareos, vértigo, temblor, debilidad muscular, trastorno del sueño (pesadillas e insomnio); cutáneas como eritemas, fotosensibilidad, meanodermatitis o pigmentación gris azulada (que puede tardar en desaparecer entre 12 a 18 meses una vez suspendido el tratamiento) y oftalmológicas tales como disminución de la agudeza visual, visión coloreada o fotofobia. Puede producir hipotiroidismo en un 3 al 5% de los pacientes, y más raramente hipertiroidismo. Entre un 5-20% de pacientes que reciben más de 400mg/día aparece neumonitis y fibrosis pulmonar intersticial asociada a disnea por esfuerzo, astenia y febrícula.

A dosis alta puede producir ataxia, efectos extrapiramidales, hepatitis, aumento de las transaminasas, hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, bloqueos intracardiácos y taquicardias ventriculares. Se debe evitar su asociación con fármacos que prolonguen el intervalo QTc.

Está contraindicada en pacientes que sean alérgicos al yodo, con hipo o hipertiroidismo, enfermedades pulmonares, hepatopatías graves, bradicardia marcada o bloqueo SA o AV avanzados, hipotensión arterial y prolongación del QTc superior a 470ms. No debe administrarse ni durante el primer trimestre de embarazo ni durante la lactancia.

Al inhibir la amiodarona el CYP3A4 y el CYP2C9 y la glucoproteína P, esta presentará interacciones farmacológicas con fármacos como digoxina, quinidina, fenitoina, diltiazem, anticoagulantes orales, procainamida y flecainida, aumentando sus concentraciones, por lo que será necesario reducir a la mitad la dosis de dichos fármacos. Su asociación a β -bloqueantes aumenta el riesgo de bradicardias, bloqueo AV y depresión de la función ventricular. Su asociación a fármacos que aumenten el intervalo QTc aumenta el riesgo de aparición de *torsades de pointes* (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

I) - Enalapril y Metformina

El enalapril produce acidosis láctica hiperkalemica. Se debe evitar el uso de metformina y enalapril en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La estimulación del receptor AT1 por la angiotensina II, es el responsable de la mayoría de los efectos perjudiciales de la misma. Su estimulación produce una potente respuesta vasoconstrictora arteriovenosa, aumenta el tono simpático central y periférico y estimula la liberación de vasopresina, endotelina 1 y aldosterona. Produce también efectos tróficos, estimulando la hipertrofia, la fibrosis y la remodelación cardíaca, y aumenta la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de oxígeno, la agregación plaquetaria, y la actividad del NADPH, incrementando, de esta forma, la producción de radicales libres y el estrés oxidativo. En el riñón aumenta la reabsorción de Na⁺ y agua, por acción directa al nivel del túbulo proximal y a través de la liberación de aldosterona que actúa a nivel del túbulo distal y colector.

Los IECA producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión, la cual tiene por función transformar la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo, de esta forma, las concentraciones plasmáticas y tisulares de éstas. También inhiben el tono simpático y la liberación de vasopresina y aldosterona. Además inhiben la cininasa II, enzima que se encarga de la degradación de la bradicinina, por lo cual aumentan las concentraciones plasmáticas y tisulares de la misma, que presenta propiedades vasodilatadoras directas y estimula la liberación de NO y prostaglandinas (E2 y F2), que se oponen a las acciones tróficas de la angiotensina II. Como consecuencia, los IECA, producen acciones vasodilatadoras arteriovenosas, natriuréticas y antimitogénicas.

Reducen las presiones telediastólicas y capilar pulmonar, por su acción venodilatadora; mientras que por su acción vasodilatadora arterial, disminuyen las resistencias vasculares y aumentan el volumen minuto, los flujos sanguíneos regionales (cardíaco, cerebral, renal y muscular esquelético) y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, la frecuencia cardíaca no se altera o disminuye ligeramente. Además, al inhibir la síntesis de angiotensina II y de aldosterona y el tono simpático y aumentar el volumen minuto, el flujo sanguíneo renal y la síntesis de NO y de prostaglandinas renales, los IECA producen un efecto diurético y natriurético. Los IECA, además reducen las isquemias cardíacas por reducir la precarga, la postcarga y las demandas miocárdicas de oxígeno y aumentar el flujo sanguíneo coronario.

Son aplicados frecuentemente en insuficiencia cardíaca sistólica, en insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio y disfunción ventricular asintomática crónica.

Entre las reacciones adversas más comunes que se encuentran en el uso de estos fármacos son la hipotensión arterial, tos seca, hiperpotasemia (frecuente en pacientes diabéticos y con nefropatías), angioedema y desmejoramiento de la función renal. No se recomienda asociar un IECA a fármacos neurotóxicos o que produzcan hiperpotasemia. Están contraindicados en embarazadas, en pacientes con hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal, cardiomiopatía hipertrófica o restrictiva, anemia grave, porfiria, o con antecedentes de tos o de edema tras la administración de otro IECA. Pueden estar contraindicados en presencia de cálculos renales de ácido úrico, ya que estos son uricosúricos (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

J) - Amlodipina y Carvedilol

Aunque la asociación de Amlodipina y los bloqueantes beta son útiles en la terapéutica de la hipertensión arterial y la angina pectoris, su asociación presenta efectos cardiovasculares aditivos que pueden provocar disminución de la función cardíaca o hipotensión arterial grave. Se debe monitorear adecuadamente la función cardíaca, sobre todo en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Amlodipina

Los antagonistas del calcio potencian el efecto ionotrópico negativo de los β -bloqueantes así como la depresión de la conducción auriculo-ventricular producida por β -bloqueantes y digitálicos. La asociación de β -bloqueantes cardiopresores con antagonistas de calcio no es aconsejable pues se incrementa el riesgo de disminución de la contractilidad miocárdica, de bradicardia, de bloqueo auriculo-ventricular, de hipotensión, de disnea y de insuficiencia cardíaca.

Sus efectos antihipertensores parecen incluso más importantes en ancianos (Flórez et al. 2008; Goodman y Gilman 2001).

Anexo IV. Ensayo MEDAL

Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison

Dr Christopher P Cannon MD a, Sean P Curtis MD i, Garret A FitzGerald MD d, Henry Krum MBBS e, Amarjot Kaur PhD i, James A Bolognese MStat i, Alise S Reicin MD i, Claire Bombardier MD f, Michael E Weinblatt MD b, Désirée van der Heijde MD g, Erland Erdmann MD h, Loren Laine MD c, for the MEDAL Steering Committee‡

Summary

Background

Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors have been associated with an increased risk of thrombotic cardiovascular events in placebo-controlled trials, but no clinical trial has been reported with the primary aim of assessing relative cardiovascular risk of these drugs compared with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The MEDAL programme was designed to provide a precise estimate of thrombotic cardiovascular events with the COX-2 selective inhibitor etoricoxib versus the traditional NSAID diclofenac.

Methods

We designed a prespecified pooled analysis of data from three trials in which patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis were randomly assigned to etoricoxib (60 mg or 90 mg daily) or diclofenac (150 mg daily). The primary hypothesis stated that etoricoxib is not inferior to diclofenac, defined as an upper boundary of less than 1.30 for the 95% CI of the hazard ratio for thrombotic cardiovascular events in the per-protocol analysis. Intention-to-treat analyses were also done to assess consistency of results. These trials are registered at <http://www.clinicaltrials.gov> with the numbers NCT00092703, NCT00092742, and NCT00250445.

Findings

34 701 patients (24 913 with osteoarthritis and 9 787 with rheumatoid arthritis) were enrolled. Average treatment duration was 18 months (SD 11.8). 320 patients in the etoricoxib group and 323 in the diclofenac group had thrombotic cardiovascular events, yielding event rates of 1.24 and 1.30

per 100 patient-years and a hazard ratio of 0.95 (95% CI 0.81—1.11) for etoricoxib compared with diclofenac. Rates of upper gastrointestinal clinical events (perforation, bleeding, obstruction, ulcer) were lower with etoricoxib than with diclofenac (0.67 vs 0.97 per 100 patient-years; hazard ratio 0.69 [0.57—0.83]), but the rates of complicated upper gastrointestinal events were similar for etoricoxib (0.30) and diclofenac (0.32).

Interpretation

Rates of thrombotic cardiovascular events in patients with arthritis on etoricoxib are similar to those in patients on diclofenac with long-term use of these drugs.

Anexo V. Tablas

Tabla correspondiente al gráfico 1: Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan

		Cantidad de interacciones medicamentosas								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Edad de los pacientes	(42-47]			1				1		
	(47-52]		1							
	(52-57]		1							
	(57-62]	3	4		1	1				
	(62-67]	8	4	4	1					
	(67-72]	8	7	4		1	2			
	(72-77]	9	3	4	3	1				
	(77-82]	5	2	1	1			1		1
	(82-87]	8	2	1	1	1			1	
	(87-92]	4								
	(92-97]				1					
	(97-102]		1							
Totales		45	25	11	8	4	2	2	1	1

Tabla correspondiente al gráfico 2: Cantidad de potenciales interacciones medicamentosas que deben evitarse, por rango de edad y cantidad de pacientes que las representan

		Cantidad de pacientes con interacciones a evitar			
		I	II	III	IV
Edad de los pacientes	(42-47]	1			
	(47-52]	1			
	(52-57]				
	(57-62]	1	1		
	(62-67]	2		1	
	(67-72]	7	1		
	(72-77]	2	2		
	(77-82]	2			
	(82-87]	5			1
	(87-92]				
	(92-97]				
	(97-102]				

Tabla correspondiente al gráfico 4: Cantidad de veces que una misma potencial interacción medicamentosa se repite en las prescripciones médicas auditadas

Interacción medicamentosa	Cantidad de veces que se repite
Losartán <--> Diclofenac	6
Metformina <--> Enalapril	6
Amlodipina <--> Carvedilol	5
Atenolol <--> Amiodarona	5
Alprazolam <--> Diclofenac	4
Losartán <--> Carvedilol	3
Losartán <--> Espironolactona	3
Panoprazol <--> Clonazepam	3
Trimebutina <--> Alprazolam	3
Atenolol <--> Metformina	3

Anexo VI. Substratos e inhibidores del Citocromo P450

SUBSTRATES							
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline caffeine clomipramine clozapine cyclobenzaprine estradiol fluvoxamine haloperidol Imipramine N-DeMe meclizine naproxen olanzapine ondansetron phenacetin phenacetin → NAPQ propranolol riluzole ropivacaine tacrine theophylline tizanidine verapamil (R)-warfarin zalcitabine zolmitriptan	bupropion cyclophosphamide efavirenz fosfamide methadone	paclitaxel torsemide amocloaquine cerivastatin repaglinide	NSAIDs: diclofenac ibuprofen lornoxicam meloxicam S-naproxen_Nor piroxicam suprofen Oral Hypoglycemic Agents: tolbutamide glipizide Angiotensin II Blockers: losartan Irbesartan Sulfonylureas: glyburide glibenclamide glipizide glimepiride tolbutamide amitriptyline celecoxib fluoxetine fluvastatin glyburide nateglinide phenytoin-4-OH2 rosiglitazone tamoxifen torsemide S-warfarin	Proton Pump Inhibitors: lansoprazole omeprazole pantoprazole rabeprazole Anti-epileptics: clazepam → Nor phenytoin(O) S-mephenytoin phenobarbitone amitrpyline carisoprodol citalopram chloramphenicol clomipramine cyclophosphamide hexobarbital Imipramine N-DeME indomethacin R-mephobarbital moclobemide nefirnavir nilutamide primidone progesterone proguanil propranolol temiposide R-warfarin → 8-OH	Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine Imipramine paroxetine Antipsychotics: haloperidol perphenazine risperidone → 9OH thioridazine zuclopenthixol alprenolol amphetamine aripiprazole atomoxetine butorolol chlorpheniramine chlorpromazine codeine (→ O-desMe) debrisoquine dexfenfluramine dextromethorphan duloxetine encainide flecainide fluoxetine fluvoxamine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine mexiletine minaprine nebulvolol nortriptyline ondansetron oxycodone perhexiline phenacetin phenformin promethazine propranolol sparteine tamoxifen tramadol venlafaxine	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane acetaminophen → NAPQ aniline2 benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl formamide theophylline → 8-OH	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3AS) NOT azithromycin telithromycin Anti-arrhythmics: quinidine → 3OH (not 3AS) Benzodiazepines: alprazolam diazepam → 3OH midazolam triazolam Immune Modulators: cyclosporine tacrolimus (FK506) HIV Antivirals: Indinavir nefirnavir ritonavir saquinavir Prokinetic: cisapride Antihistamines: astemizole chlorpheniramine terfenadine Calcium Channel Blockers: amlodipine diltiazem felodipine lercanidipine nifedipine2 nisoldipine nitrendipine verapamil HMG CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin cerivastatin lovastatin NOT pravastatin simvastatin Steroid 6beta-OH: estradiol hydrocortisone progesterone testosterone Miscellaneous: alfentanil aprepitant aripiprazole buspirone cafergot caffeine_TAU citalopram cocaine codeine N-demethylation dapsone dexamethasone dextromethorphan docetaxel domperidone eplerenone fentanyl finasteride glimevec haloperidol irinotecan LAAM lidocaine methadone nateglinide ondansetron piroxicam propranolol quetiapine quinine risperidone NOT rosvastatin salmeterol sildenafil simvastatin tamoxifen taxol terfenadine trazodone vincristine zalcitabine ziprasidone zolpidem

Medicamentos, prescripción, reacciones adversas y las potenciales interacciones medicamentosas de los fármacos en afiliados de PAMI

INHIBITORS							
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4, 5, 7
fluvoxamine ciprofloxacin cimetidine amiodarone fluoroquinolones furafylline interferon methoxsalen mibefradil	thiotepa ticlopidine	gemfibrozil trimethoprim gliclazones montelukast quercetin	fluconazole amiodarone fenofibrate fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin phenylbutazone probenecid sertraline sulfamethoxazole sulfaphenazole teniposide voriconazole zafirlukast	PPIs: lansoprazole omeprazole pantoprazole rabeprazole chloramphenicol cimetidine felbamate fluoxetine fluvoxamine indomethacin ketoconazole modafinil oxcarbazepine probenecid ticlopidine topiramate	bupropion fluoxetine paroxetine quinidine duloxetine terbinafine amiodarone cimetidine sertraline celecoxib chlorpheniramine chlorpromazine citalopram clemastine clomipramine cocaine diphenhydramine doxepin doxorubicin escitalopram halofantrine histamine H1 receptor antagonists hydroxyzine levomepromazine methadone metoclopramide mibefradil midodrine moclobemide perphenazine ranitidine red-haloperidol ritonavir ticlopidine tripeleminamine	diethyl- dithiocarbamate disulfiram	HIV Antivirals: indinavir nelfinavir ritonavir clarithromycin itraconazole ketoconazole nefazodone saquinavir telithromycin aprepitant erythromycin fluconazole grapefruit juice verapamil diltiazem cimetidine amiodarone NOT azithromycin chloramphenicol ciprofloxacin delavirdine diethyl- dithiocarbamate fluvoxamine gestodene imatinib mibefradil mifepristone norfloxacin norfluoxetine star fruit voriconazole
INDUCERS							
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4, 5, 7
broccoli brussel sprouts char-grilled meat insulin methylcholanthrene modafinil nafcillin beta-naphthoflavone omeprazole tobacco	phenobarbital rifampin	rifampin	rifampin secobarbital	carbamazepine norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin	dexamethasone rifampin	ethanol isoniazid	HIV Antivirals: efavirenz nevirapine zalcitabine zidovudine carbamazepine efavirenz glucocorticoids modafinil nevirapine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin pioglitazone rifabutin rifampin St. John's wort troglitazone

Tabla extraída de Universidad de Indiana, departamento de Medicina, www.drug-interactions.com