



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

EVALUACION TRANSVERSAL OBSERVACIONAL
PROSPECTIVA DE LOS EFECTOS ADVERSOS E
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN PACIENTES
ANCIANOS CON TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA.
(ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

JOSE LUIS MACIAS BARRETO

ASESOR: MFC MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m. 344931



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Evaluación transversal observacional prospectiva de los Efectos
Adversos e Interacciones Farmacológicas en pacientes ancianos con
terapia antihipertensiva. (Estudio de Farmacovigilancia).

que presenta el pasante: José Luis Macías Barreto
con número de cuenta: 09323398-9 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de Noviembre de 2004

PRESIDENTE	<u>QFB. Maricela Noé Martínez</u>	
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>MC. Marina L. Morales Galicia</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. René Damián Santos</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	

Agradezco y dedico este trabajo a:

A mis padres que me apoyaron a lo largo de todos estos años en la obtención de mi título: Sara Rocío Barreto G. y Silvestre Macias M.

Mis hermanos Ana Laura Macias B. y Miguel Angel Macias B. así como a mis abuelos de igual forma por todo su apoyo y comprensión.

A mi gran amiga y compañera Itzel, por estar siempre, brindándome su apoyo.

A todas aquellas personas que me apoyaron siempre, maestros y amigos:

Mi asesora MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, por toda su ayuda y apoyo en la realización de este trabajo.

A mis sinodales, en especial a MC. Marina L. Morales G. quien hizo en mi trabajo, una gran colaboración, importantísima, para su realización tan bien hecho.

En especial a los iniciadores del depto. 501: Álvaro, Cesáreo y Silverio, por todo lo que pasamos en nuestra época dorada.

A mis amigas: Tania, Amalia, Yanalthé, Magda, Itshel, Carolina, Araceli, Diana, Yesenia, Azucena, Sara, Itzel, Juana, Betsabé, Alma, Leticia, Miriam.

A mis amigos: Eric R., Erik, Alberto, Alejandro, Adolfo, Ricardo, Raúl, Daniel, Giovanni, Sergio, Lenin, Iván, Mario, Javier, Argel, y a el que me halla faltado, de los que integramos la U de B.

A mis tíos y primos con los que he convivido a lo largo de mi vida.

Tesis

Título: "Evaluación transversal observacional prospectiva de los Efectos Adversos e Interacciones Farmacológicas en pacientes ancianos con terapia antihipertensiva."
(Estudio de Fármacovigilancia)

Índice:	página
Índice de abreviaturas.....	2
1.0. Introducción.....	3
2.0. Objetivo.....	5
3.0. Generalidades.....	7
3.1 Fármacovigilancia.....	7
3.1.1 Fármacoepidemiología.....	9
3.1.2 Estudios Fármacoepidemiológicos.....	13
3.1.3 Fármacovigilancia en México y el Mundo.....	29
3.1.4 Teoría de Efectos adversos e Interacciones farmacológicas...43	
3.2 Problemas más frecuentes y Farmacocinética del anciano...79	
3.3 Hipertensión arterial.....	103
3.4 Efectos adversos e Interacciones farmacológicas de fármacos antihipertensivos.....	116
4.0 Metodología.....	151
5.0 Resultados	153
6.0 Análisis de Resultados.....	167
7.0 Conclusiones.....	189
8.0 Bibliografía.....	191
9.0 Anexos.....	194

Índice de abreviaturas.

(ARA II) ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

(ATC) CLASIFICACIÓN ANATÓMICO QUÍMICO TERAPÉUTICA

(BZD) BENZODIACEPINAS

(CNFV) CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

(CRFV) CENTROS REGIONALES DE FARMACOVIGILANCIA

(DGIS) DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD)

(DDD) DOSIS DIARIA DEFINIDA.

(EUM) ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

(FV) FARMACOVIGILANCIA

(IECA) INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE ANGIOTENSINA

(HTA) HIPERTENSIÓN ARTERIAL

(I F) INTERACCION FARMACOLOGICA

(JNC VI) JOINT NATIONAL COMMITTEE ON HYPERTENSION

(OMS) ORGANIZACIÓN NACIONAL DE LA SALUD

(PA) PRESION ARTERIAL

(PEM) MONITORIZACIÓN DE ACONTECIMIENTOS LIGADOS A LA
PRESCRIPCIÓN

(RAMS). REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

(RAF) REACCION ADVERSA AL FARMACO

1.0 Introducción:

Una de las enfermedades crónico degenerativas con mayor frecuencia en la población de tercera edad es la hipertensión la cual se basa en una elevación sostenida de la presión arterial, es incurable en la actualidad y por ello las terapias en los ancianos incluyen tratamientos de por vida.

La terapia consiste en utilizar fármacos antihipertensivos, en su mayoría eficaces en la disminución de la presión arterial para los ancianos cumplidores de tratamiento, pero con frecuencia la administración no es de un solo medicamento y se hace acompañar esta enfermedad de alguna otra la cual puede ser crónico degenerativa ó común en la población, y por ello la importancia del seguimiento farmacológico del paciente para entender cuales son las reacciones adversas e interacciones farmacológicas tanto en el organismo como entre los medicamentos empleados respectivamente.

La farmacovigilancia es un área de desarrollo para el Q. F. B. y profesionales de la salud para llevar a cabo un seguimiento farmacológico encaminado a distinguir las reacciones adversas, interacciones farmacológicas e incompatibilidades de los medicamentos las cuales aparecen en la mayoría de las personas que tienen una terapia medicamentosa a corto o largo plazo.

Las herramientas que emplea la farmacovigilancia son diversas en cuanto al seguimiento de pacientes ambulatorios y hospitalizados, tales como el uso de la tarjeta amarilla que se basa en la notificación voluntaria, el perfil terapéutico y la entrevista, entre otras. En este estudio se realizará el seguimiento en pacientes ambulatorios empleando las dos últimas.

La entrevista permitirá llevar a cabo gran parte del objetivo ya que es una herramienta que proporciona a través del cuestionamiento directo al paciente,

obtener historias de uso de medicamentos, investigar cumplimiento de medicamentos prescritos, precisar grado de conocimiento sobre las terapias recibidas e investigar el desarrollo de efectos adversos de medicamentos.

El empleo de un perfil terapéutico será otra herramienta recurrida ya que le permite al profesional el dispensar los medicamentos por dosis unitaria, así como detectar antes que sean administrados los medicamentos al paciente, posibles interacciones farmacológicas y reacciones adversas, de la misma manera asegurar que la dosis prescrita por el médico sea la correcta para ese paciente.

La presente tesis tiene por objeto dar a conocer efectos farmacológicos vinculados con la administración de antihipertensivos en sujetos de estudio de la tercera edad acerca de las complicaciones que se pueden presentar en el tratamiento de una enfermedad crónico degenerativa como lo es la hipertensión arterial. La importancia de la farmacovigilancia radica en emplear una metodología eficaz en el seguimiento terapéutico de los pacientes, originando la obtención de datos importantes en torno a la evolución terapéutica y detectar la aparición de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

2.0 Objetivos:

2.1 Objetivo específico

Realizar una evaluación de Farmacovigilancia transversal prospectiva a través de la revisión de las historias clínicas y entrevistas a pacientes para conocer los efectos adversos y las interacciones farmacológicas más frecuentes en pacientes con terapia antihipertensiva con el propósito de reducir la aparición de estos en futuros casos.

2.2 Objetivos particulares.

2.2.1 Recabar información pertinente sobre fármacoepidemiología, farmacovigilancia en México y en el mundo, teoría de efectos adversos e interacciones farmacológicas, problemas más frecuentes y farmacocinética del anciano, hipertensión arterial, efectos adversos e interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos, a través de la revisión de artículos y literatura relacionada, para la comprensión de los temas básicos concernientes al desarrollo de un estudio de farmacovigilancia.

2.2.2 Realizar entrevistas a pacientes hipertensos así como su seguimiento mediante un perfil terapéutico para recabar información de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que aparecen en los ancianos con terapia antihipertensiva que permitan analizar el surgimiento de las mismas.

2.2.3. Analizar el surgimiento de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas en ancianos con terapia antihipertensiva, en un estudio de farmacovigilancia que permita contrastar y analizar con la literatura de centros de información de medicamentos el comportamiento de tales apariciones con base a los resultados obtenidos.

2.3.4. Comprender la importancia del Q. F. B. en la realización de un estudio de farmacovigilancia, como parte del equipo de salud, para entender sus alcances en la prestación de un servicio farmacéutico profesional.

3.0 GENERALIDADES

3.1 FARMACOVIGILANCIA

La introducción de cualquier sustancia terapéutica para ser utilizada masivamente por la población de nuestro país, exige extremar las medidas previas para contar con las máximas garantías en cuanto a que el balance de sus propiedades beneficiosas y sus efectos adversos sea lo suficientemente favorable como para obtener en el Ministerio de Salud y Previsión Social, su registro y autorización para su comercialización.

No obstante lo anterior, en muchas ocasiones, algunos efectos adversos solo logran descubrirse cuando el medicamento ya está en el mercado. Este hecho hace necesario continuar con el estudio de la seguridad durante la comercialización y especialmente, de aquellos efectos que son infrecuentes, son el resultado de interacciones con otros medicamentos, del uso prolongado o de características genéticas u otras, tales como la edad, el sexo, las enfermedades, etc., de la población que los recibe.

Es, por ello que cada vez es más importante conocer mejor no solo la eficiencia terapéutica de un medicamento sino también las reacciones adversas que pueda causar y, la finalidad primordial de la vigilancia farmacológica de las reacciones adversas es, descubrir lo antes posible los medicamentos que pueden producir efectos perjudiciales, para establecer las medidas preventivas que lleven al uso racional de esos medicamentos.

En ese contexto, debe entenderse que el espíritu de la Farmacovigilancia no es más que la lógica continuación de los estudios que preceden a su introducción en el mercado y que, para su aplicación, éstos exigen una redoblada actitud de vigilancia y un aparato organizativo o Sistema Nacional de Farmacovigilancia que permita detectar cuanto antes sus posibles efectos adversos o tóxicos. (1)

Aún siendo prioritariamente formulados para aliviar las enfermedades de quien sufre de problemas de salud, los medicamentos pueden también generar problemas igualmente nocivos. Esta dualidad, a veces trágica, representada por las reacciones adversas a medicamentos, es una parte importante de la salud pública, de forma que la farmacovigilancia se ha transformado, en este contexto, en una actividad reguladora indispensable para cualquier país.

La historia de la reglamentación del mercado farmacéutico, corre paralela a la historia de los "desastres" con el uso de los medicamentos, llevando a la creación de medidas sistemáticas de detección y prevención de los efectos nocivos a los medicamentos, principalmente representados por la tragedia de la talidomida. Hace aproximadamente 30 años que en los países europeos y norteamericanos se pusieron en marcha programas nacionales de reportes de efectos adversos de medicamentos, luego que la demostrara con los hechos acontecidos en la década del 60, que las fases de investigación de medicamentos necesitaban una revisión. Si un medicamento como la talidomida había superado todos los controles posibles hasta su comercialización, y había producido en esta etapa teratogénesis, era evidente la necesidad de una herramienta de control en el momento en que el medicamento comenzaba a ser comercializado.

La farmacovigilancia ha sido definida como " el conjunto de actividades que tiene por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales de la salud y al público en general sobre estas cuestiones" (2) . Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio/riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible.

La evaluación final del medicamento sólo puede hacerse después de haber sido puesto a disposición del cuerpo médico y a través de su uso masivo en esas condiciones. Así, podrán descubrirse efectos adversos que por su frecuencia o por ser influidos por factores no existentes en las condiciones controladas de los

experimentos, no han sido detectadas en las fases anteriores. También pueden surgir diferencias de eficacia, en más o menos, o ampliando o disminuyendo las indicaciones

Los estudios de utilización de los medicamentos pueden centrarse en el medicamento, el prescripto y el consumidor, y tienen como objetivo cuantificar la utilización de los medicamentos (frecuencia, diferencias geográficas y evolución con el tiempo), hábitos de prescripción (adecuación a un estándar e identificación de desvíos y de sus posibles causas), con el fin de conocer si el uso con lo recomendable, identifica los hábitos de prescripción que deberían modificarse, detectar problemas terapéuticos que deban estudiarse mas detalladamente y valorar los efectos de medidas de información, regulación o control del uso de los medicamentos.(3)

3.1.1. FARMACOEPIDEMIOLOGIA

La fármacoepidemiología puede definirse como la aplicación de los métodos epidemiológicos al estudio de los efectos, beneficiosos y adversos, y al uso de medicamentos en grupos de población. Trata de explicar, controlar y predecir los efectos y usos del tratamiento farmacológico en un determinado tiempo, espacio y población. (6)

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y aplicar conocimientos técnicos. Los conceptos y las herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología han mostrado su gran utilidad, de forma que en los últimos años se han incorporado de una forma masiva a disciplinas como la fármacoconomía, cuyo fin está en aplicar estrategias económicas para la correcta utilización de medicamentos por parte del paciente, mediada por el profesional de salud. (11)

En el campo de estudio del medicamento, la aplicación de métodos epidemiológicos y poblacionales ofrece una alternativa para aumentar el grado de

información disponible. Por una parte se trata de integrar al máximo la información proveniente de la experiencia de uso cuando los fármacos se utilizan en condiciones habituales la práctica clínica, y por otra parte conocer los determinantes de su utilización.

La Epidemiología Clínica, que Spitzer define como “el estudio de los determinantes y de los efectos de las decisiones clínicas” consiste en una forma de aplicar el método epidemiológico a la población “pacientes” y centrar el punto de observación en la atención clínica. (5)

También para dar respuesta a cuestiones similares, la fármacoepidemiología centra la observación en los fármacos, aplicando el método epidemiológico a la población en general o a la población “pacientes”. (5)

Para el farmacéutico de hospital, los conocimientos de fármacoepidemiología son necesarios para ayudar en la interpretación crítica de la literatura científica sobre fármacos y a su conversión en parámetros aplicables a la toma de decisiones. Los criterios y métodos de la fármacoepidemiología son útiles para desarrollar sus actividades en áreas como la evaluación de medicamentos, la farmacovigilancia y en el diseño de estudios y programas.

Son necesarios los conceptos básicos de epidemiología, como un instrumento necesario por sus aplicaciones dirigidas al estudio de los efectos y usos de los fármacos y, la relevancia práctica que tienen para los Servicios de Farmacia de hospital.

En la actualidad, este concepto básico, se ha ampliado también al estudio de la intervención de los propios servicios sanitarios. Así mismo, el cambio en las patologías más prevalentes y en las características demográficas de muchas poblaciones, así como los avances que se han producido en el campo biomédico han contribuido a cambiar los centros de interés y a evolucionar los métodos propios de esta disciplina.

En resumen, actualmente los objetivos básicos de la epidemiología son:

1. El análisis de la información sobre el estado de salud de la población (entendiendo el concepto estado de salud en una forma amplia), su distribución y tendencias, para que sea útil en la planificación y gestión de los programas de salud.
2. El análisis de la causalidad, con el fin de hacer posibles las intervenciones de prevención, control y/o erradicación.
3. La evaluación de las intervenciones, cuyo fin es el de mejorar el estado de salud de la comunidad. En base a estos tres objetivos, se acostumbra a dividir la epidemiología en: descriptiva, analítica, evaluativa o de intervención.

La epidemiología basa su método en razonar en términos de grupos, no de individuos y, en función de ello y de la aceptada causalidad multifactorial, se acostumbra a trabajar en términos de probabilidad, está enfocado en la observación sistemática y rigurosa de los hechos que ocurren de forma natural. De hecho, el desarrollo del método epidemiológico ha surgido de la necesidad de buscar métodos de investigación que soslayen las limitaciones de los estudios experimentales. No obstante, actualmente la frontera entre los clásicos estudios observacionales utilizados en epidemiología y los estudios experimentales es menos definida.

En general, en las variables tomadas en los métodos de estudios farmacoepidemiológicos tanto si se trata de una variable continua como de una variable discreta, en la mayoría de casos interesará disponer de información de tipo cuantitativo. Un suceso se puede expresar mediante un número, una proporción, una tasa o una razón.

Cuando se realizan mediciones en biomedicina, como principales fuentes de información en los estudios epidemiológicos, existen variabilidades resultantes del acto de medir. Es esencial conocerlas y evitarlas cuando ello sea posible, para asegurar la calidad de la información utilizada y evitar una interpretación

distorsionada de la misma. Las fuentes principales de variabilidad son la variabilidad biológica y el error de medida. La primera refleja la naturaleza dinámica de las variables biológicas y se manifiesta en la propia variabilidad interindividual, así como en la intraindividual. El error de medida siempre presente en cualquier medición, se subdivide en el error aleatorio y el error sistemático o sesgo. El error aleatorio es aquél que no tiene dirección, es producto del azar y tiende a reducirse por compensación en sucesivas mediciones. El error sistemático o sesgo siempre se produce en la misma dirección, es fruto del instrumento de medida o del individuo que la realiza, y no se reduce por repetición.

Las cualidades de una medición están en relación con los errores de la misma. Se dice que una medida es precisa o repetible cuando los resultados de sucesivas mediciones están muy próximos entre sí. La precisión es, por tanto, la ausencia de error aleatorio. Una medida es válida, en la manera en que sus resultados se acercan al valor real. La validez de una medición está asociada a la ausencia de sesgos.

Sensibilidad y especificidad. La sensibilidad de una prueba es la capacidad de identificar todos los casos positivos, mientras que la especificidad es la capacidad de identificar como positivos sólo a los casos positivos.

Los elementos básicos que configuran los distintos tipos de diseños de estudios en biomedicina, son la asignación controlada del factor de estudio por el investigador y la asignación de los individuos a uno de los grupos de comparación, la existencia o no de secuencia temporal y la direccionalidad del estudio, en caso de que ésta exista. Si la asignación es controlada por el investigador, se habla de estudios experimentales clásicos, que representan la aplicación a la investigación humana del clásico experimento de laboratorio.

Pero ello no siempre es posible, por ejemplo, no se puede asignar un hábito tóxico a un grupo de individuos y evitarlo en el grupo control. En estos casos lo que es factible es la observación sistemática del "laboratorio natural" en el que la

asignación del factor de estudio se produce de forma natural, sin control por el investigador y, en este caso los estudios son observacionales. (5)

3.1.2 ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLOGICOS

Los estudios fármacoepidemiológicos se caracterizan por utilizar métodos de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, y bases de datos específicos y elaborados con otros fines. Sus resultados pueden ser cuantitativos y cualitativos, así como descriptivos (si solo incluyen un grupo de pacientes). Permiten establecer una relación, pero no permiten establecer una relación causal ya que puede haber errores de selección e información, así como los factores de confusión. No incluyen los estudios experimentales, como los ensayos clínicos. Los objetivos de la fármacoepidemiología son: generar una señal, cuantificar el beneficio o riesgo y verificar una hipótesis.

La cuantificación del beneficio y del riesgo puede ser descriptiva si solo incluye un grupo en que se realiza dicha cuantificación o analítica si se comparan dos grupos.

La cuantificación descriptiva suele expresarse por el porcentaje de pacientes que se curan o la frecuencia con que se observa una reacción adversa. La verificación de una hipótesis requiere comparar los resultados experimentales de los 2 grupos tanto de los descriptivos como de los analíticos

A continuación se describen ampliamente estos dos grupos de estudios.

Estudios descriptivos.

En ellos se describen la frecuencia y las características de un problema de salud. Los datos proporcionados por estos estudios son esenciales para los

administradores sanitarios así como para los epidemiólogos y los clínicos. Los primeros podrán identificar los grupos de población más vulnerables y distribuir los recursos según dichas necesidades y para los segundos son el primer paso en la investigación de los determinantes de la enfermedad y la identificación de los factores de riesgo

Los principales tipos de estudios descriptivos son: ecológicos, de series de casos y los transversales o de prevalencia.

Estudios ecológicos: No utilizan la información del individuo de una forma aislada sino que utilizan datos agregados de toda la población. Describen la enfermedad en la población en relación a variables de interés como puede ser la edad, la utilización de servicios, el consumo de alimentos, de bebidas alcohólicas, de tabaco, la renta per cápita... (Un ejemplo de este estudio sería correlacionar la mortalidad por enfermedad coronaria con el consumo per cápita de cigarrillos).

Estos estudios son el primer paso en la investigación de una posible relación entre una enfermedad y una exposición determinada. Su gran ventaja reside en que se realizan rápidamente, sin costo y con información que suele estar disponible. Así por ejemplo los datos demográficos y el consumo de diferentes productos se pueden correlacionar con la utilización de servicios sanitarios, con registros de mortalidad y registros de cáncer.

La principal limitación de estos estudios es que no pueden determinar si existe una asociación entre una exposición y una enfermedad a nivel individual. La falacia ecológica consiste precisamente en obtener conclusiones inadecuadas a nivel individual basado en datos poblacionales. Otra gran limitación de los estudios ecológicos es la incapacidad para controlar por variables potencialmente confusas. La asociación o correlación que encontremos entre dos variables puede ser debida a una tercera variable que a su vez esté asociada con la enfermedad y la exposición al objeto de estudio.

Series de casos: Describen la experiencia de un paciente o un grupo de pacientes con un diagnóstico similar. En estos estudios frecuentemente se describe una característica de una enfermedad o de un paciente, que sirven para generar nuevas hipótesis. Muchas veces documentan la presencia de nuevas enfermedades o efectos adversos y en este sentido sirven para mantener una vigilancia epidemiológica.

Estos estudios aunque son muy útiles para formular hipótesis, no sirven para evaluar o testar la presencia de una asociación estadística. La presencia de una asociación puede ser un hecho fortuito. La gran limitación de este tipo de estudios es la ausencia de un grupo control.

Estudios transversales: Se denominan también de prevalencia, estudian simultáneamente la exposición y la enfermedad en una población bien definida en un momento determinado. Esto no permite conocer la secuencia temporal de los acontecimientos y no es posible determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa.

La realización de este tipo de estudios requiere definir claramente:

- a. La población de referencia sobre la que se desea extrapolar los resultados.
- b. La población susceptible de ser incluida en nuestra muestra delimitando claramente los que pueden ser incluidos en dicho estudio.
- c. La selección y definición de variables por las que se va a caracterizar el proceso.
- d. Las escalas de medida a utilizar.
- e. La definición de "caso"

Este tipo de estudios se utilizan fundamentalmente para conocer la prevalencia de una enfermedad o de un factor de riesgo y es de gran utilidad para valorar el estado de salud de una comunidad y determinar sus necesidades.

Estudios analíticos.

Estos estudios tienen carácter confirmatorio. En ellos el investigador selecciona los grupos apropiados de individuos a comparar, para determinar sistemáticamente, si el riesgo de contraer una enfermedad es distinto para los sujetos expuestos o no, a los factores de interés.

Estudio de casos y controles: Identifica a personas con una enfermedad (u otra variable de interés) que estudiemos y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad. La relación entre uno o varios factores relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

A este tipo de estudio que es de los más utilizados en la investigación se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental con un sentido retrospectivo, ya que partiendo del efecto, se estudian sus antecedentes, en el que se seleccionan dos grupos de sujetos llamados casos y controles según tengan o no la enfermedad.

Estudio de cohortes (o de seguimiento): Los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. En este momento todos están libres de la enfermedad de interés y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa. Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, podremos concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad. Pueden ser prospectivos y retrospectivos dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la presencia de la enfermedad. En los primeros tanto la exposición como la enfermedad ya han sucedido cuando el estudio que inició, mientras que si se inicia el estudio y se observa la ocurrencia de enfermedad a partir de ese momento, este será de tipo prospectivo

Diseño híbrido En la actualidad, para combinar las ventajas de eficiencia estadística de los estudios de casos y controles y reducción de sesgos potenciales en la selección del grupo control y en la determinación al (los) factor(es) de riesgo, se han desarrollado diseños de estudio, llamados, en general, "híbridos". Este tipo de diseños se caracterizan por emplear en el análisis estadístico tan sólo una muestra de los componentes de una cohorte previamente definida y seguida en el tiempo. Los distintos tipos de muestreo, a partir de los componentes de la cohorte inicial, dan lugar a dos tipos básicos de diseño híbrido. En los estudios de casos y controles híbridos o anidados el análisis se realiza como en un estudio de casos y controles, tomando todos los individuos que han desarrollado la enfermedad o desenlace de interés como casos y una muestra de los controles.

En los estudios de cohortes y casos, el método de muestreo se basa en que, a partir de los componentes iniciales de una cohorte, se selecciona aleatoriamente una subcohorte que servirá como grupo control (de comparación) para todos los casos que aparezcan durante el periodo de seguimiento.

Este tipo de diseños pueden tener una especial consideración en los estudios farmacoepidemiológicos, cuando éstos se van a realizar aprovechando la información obtenida a partir de la conexión de archivos clínicos.

Basado en estos estudios epidemiológicos la fármacoepidemiología ha desarrollado métodos de manera que se origine un seguimiento a los pacientes de una comunidad específica, para obtener una eficacia de tales estudios en la práctica como se describe a continuación.

Estudios de utilización de medicamentos. La investigación sobre la eficacia de los medicamentos, mediante los ensayos clínicos, ha crecido en los últimos años. Sin embargo, las condiciones de los ensayos clínicos no corresponden exactamente a las de la práctica habitual, porque las poblaciones incluidas en los primeros no son

necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado, y porque las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales. Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objeto examinar en que grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoria terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica.

Podemos definir los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional. **(5)**

Típicamente, los EUM pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas:

- Descripción de la utilización de medicamentos: proporciona un informe de cuál es la situación respecto a la prescripción, consumo, etc.
- Análisis cualitativo de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas de inadecuación en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada indicación o en una población de características dadas, en comparación con sus alternativas en función de la relación beneficio/riesgo y coste/efectividad, en relación al esquema terapéutico considerado ideal o de referencia, etc.
- Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.
- Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados.

Estudio de los efectos positivos y negativos de los fármacos tras su comercialización

La investigación clínica humana en la fase de precomercialización se basa en la realización del ensayo clínico controlado. Los resultados de los ensayos clínicos bien diseñados permiten la evaluación básica de la eficacia y seguridad de un fármaco, garantizando la ausencia de sesgos. Es el punto de partida necesario pero no suficiente de la evaluación clínica. En primer lugar, el ensayo clínico debe, por su costo y complejidad, estar dirigido a resolver cuestiones relevantes en clínica y no ser un método de promoción, cuestión básica tanto en el diseño como en la lectura de un ensayo publicado, debido a cuestiones éticas y de racionalidad en la producción de conocimientos. Sin embargo, el ensayo clínico en fase de comercialización tiene una serie de limitaciones, que emergen de sus propias características y de su metodología. Por una parte, las limitaciones de tipo ético que imposibilitan cierto tipo de experimentaciones en humanos.

Por otra parte, por cuestiones tanto de método como de factibilidad, existen una serie de limitaciones que han sido resumidas en los "cinco demasiados":

- Demasiado pocos: el número de individuos expuestos a un fármaco en esta fase de investigación clínica precomercialización suele ser alrededor de 2.000. Para detectar determinados efectos relevantes, pero de baja frecuencia o determinadas diferencias clínicamente importantes pero pequeñas, se necesitan muchos más individuos, con el fin de trabajar con niveles de confianza estadística suficientes.

- Demasiado simples: los pacientes con situaciones médicas complejas y/o que reciben tratamientos complicados son habitualmente excluidos de la investigación en la fase de post-comercialización. Pero es muy probable que estos enfermos reciban el fármaco tras su comercialización, sin que se conozcan con precisión sus efectos en ellos.

– Demasiado “adultos jóvenes”: en este tipo de ensayos clínicos se excluyen generalmente los muy jóvenes o los muy ancianos, pero posteriormente estos grupos de edad también van a ser candidatos potenciales a recibir el fármaco ya comercializado.

– Demasiado estrechos: las indicaciones en las que la eficacia y seguridad del fármaco es investigada, son estrictamente definidos. Una vez que el fármaco está disponible, puede ser usado para otras indicaciones o en otras situaciones, sin que se conozca su perfil beneficio/ riesgo en ellas.

- Demasiado breves: Los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, son valorados en periodos de tiempo relativamente cortos. La eficacia en tratamientos crónicos o los efectos adversos que se producen tras una larga exposición no pueden ser conocidos.

En resumen, aquellos resultados positivos o negativos que se producen con frecuencias bajas, pero que son clínicamente muy relevantes, o que se manifiestan tras un largo periodo de tratamiento, o que resultan influidos por una serie de características personales o patológicas del paciente o por otros tratamientos que éste recibe, deben ser monitorizados toda vez que el fármaco haya sido comercializado y su uso extendido en la práctica diaria.

Todo ello se traduce en que, una vez el fármaco ha sido comercializado se carece de información respecto de:

- El beneficio atribuible de una terapia determinada, aplicada en condiciones reales.
- El riesgo “cotidiano” de un tratamiento, del cual disponemos de adecuada información procedente de ensayos clínicos controlados.

- La relación beneficio / riesgo de un nuevo tratamiento respecto a otros disponibles y empleados en la práctica habitual.
- El “destino” de los pacientes que no responden a un tratamiento de eficacia documentada.
- El beneficio y/o riesgo acumulado de los tratamientos empleados en una determinada patología.
- La influencia del contexto cultural en el beneficio y el riesgo de una determinada terapia.

La utilización de los conceptos y métodos epidemiológicos en la toma de decisiones

Los métodos y conceptos epidemiológicos se emplean cada vez más en los estudios publicados y son una de las bases importantes de la medicina basada en la evidencia. Frecuentemente la decisión de utilizar un tratamiento en un paciente, o aún más su inclusión en una guía farmacológica, en un protocolo, etc, supone tomar una decisión en condiciones de incertidumbre, aún manejando la mejor evidencia disponible. El transformar los resultados de los estudios, en una medida del impacto que tendrá en los pacientes se ha propuesto como un elemento de gran ayuda

Anteriormente se ha definido como medida de asociación que proporciona una idea de la magnitud del efecto de un fármaco el Número de Necesario de Pacientes a Tratar (NNT). Este tipo de análisis nos permite valorar realmente el impacto del tratamiento considerando el riesgo basal, evitando la ambigüedad de una medida de beneficio relativo.

Monitorización de los efectos positivos de los fármacos

Aún no se han podido valorar los efectos positivos de un fármaco a través de los ensayos clínicos de precomercialización por lo que condicionan una serie de estrategias que pueden agruparse en tres categorías:

- Los métodos basados en la aplicación de los principios y métodos del ensayo clínico aplicados a la fase de postcomercialización.
- El meta-análisis.
- Los métodos basados en los estudios observacionales.

Métodos basados en el ensayo clínico. Para algunos fármacos el problema esencial en la valoración de su eficacia es la necesidad de tiempos prolongados de observación. Se ha descrito de forma precisa y completa los métodos adecuados para realizar ensayos clínicos en estos casos, como por ejemplo en la valoración de los fármacos citostáticos, en los que los puntos de valoración importantes son los tiempos de remisión y supervivencia.

Por otra parte, la realización de ensayos clínicos con un número elevado de pacientes es en muchos casos factible y algunas veces muy necesario. Existen enfermedades comunes, en los que los tratamientos a ensayar son ampliamente practicables, los puntos finales importantes en la evaluación del tratamiento, son simples de medir y en los que los resultados pueden ser aplicables a un número importante de pacientes, especialmente si la intervención terapéutica es generalizada en las condiciones de la práctica habitual. Actualmente son ya absolutamente habituales los estudios que están demostrando la utilidad y factibilidad de estos ensayos clínicos "poblacionales".

Meta-análisis: Fue introducido por GU Glass en 1976 y se refiere al conjunto de técnicas que combinan de forma sistemática los resultados de diversos estudios sobre un mismo tema. Esta técnica había sido utilizada antes que en el campo de la biomedicina en otras disciplinas científicas como la psicología, sociología y la física, con el fin de aprovechar al máximo la información disponible. En biomedicina, no sólo se ha aplicado al ensayo clínico farmacológico, sino que también se ha utilizado en ensayos de otras intervenciones sanitarias, tales como las intervenciones educativas dirigidas a pacientes y también a estudios observacionales.

La diferencia esencial entre el meta-análisis y las revisiones tradicionales radica en que en el meta-análisis se valora con más rigor y sistematización, la contribución ponderada de cada estudio, así como su consistencia interna. Estas clásicas revisiones han consistido en un análisis crítico con resumen de los resultados y conclusiones o en la contabilización de los resultados positivos y negativos estadísticamente significativos y, a partir del cálculo de su diferencia así como la extracción de conclusiones.

Su método consiste en:

1. Definición del objetivo del meta-análisis y de los puntos de valoración.
2. Selección de los estudios con establecimiento de criterios de inclusión y exclusión, que implica la definición precisa del tipo de pacientes y tratamientos, los criterios de calidad interna de los estudios (validez, precisión, etc.), y de los criterios de consistencia clínica de la combinación de los resultados.
3. revisión bibliográfica de todos los estudios publicados y selección según los criterios establecidos.
4. Establecimiento del método de análisis de los datos, los datos necesarios, la necesidad o no de realizar un análisis estratificado y del tipo de análisis estadístico a realizar.
5. Definición de la forma de obtención de los datos, incluyendo la valoración de la calidad interna de, la obtención de los datos de cada estudio.
6. Aplicación de las técnicas de análisis estadístico de los resultados combinados, incluyendo en la mayoría de casos test homogeneidad de los resultados procedentes de los distintos estudios y contabilización del peso de cada uno de los estudios.

Métodos basados en los estudios observacionales

Consiste en aplicar los métodos de los estudios de cohortes y de los estudios de casos y controles a la determinación de la eficacia a largo plazo de los fármacos utilizados en el contexto real. Sin embargo, en estos casos y dependiendo del tipo

de efectos en los que se debe valorar la eficacia del fármaco, los estudios epidemiológicos están sujetos a importantes problemas de validez, en los que la confusión por la indicación es uno de los elementos más importantes.

Los estudios de cohortes ofrecen asimismo dificultades adicionales en razón de su costo y de los sesgos potenciales que un largo periodo de seguimiento implica. Por ejemplo, a lo largo del periodo de seguimiento pueden haberse introducido nuevas técnicas de diagnóstico o de atención que modifiquen el curso de los resultados sin que ello dependa de la eficacia del tratamiento sujeto a valoración.

Se ha propuesto que la metodología caso-control podría aportar ciertas ventajas, como ya ha aportado a la valoración de los efectos adversos, por su mayor eficiencia estadística y menor costo. Así, por ejemplo, se podría valorar la eficacia relativa de distintos tratamientos, mediante la asignación al grupo "casos" de los fallos de tratamiento, mientras que los controles serían aquellos pacientes que si han respondido a los tratamientos, para determinar en cada grupo las frecuencias de "exposición" a distintos tratamientos y prácticas. El problema principal en estos estudios es el disponer de adecuada información clínica previa para determinar retrospectivamente la exposición a los distintos tratamientos.

En algunos casos, la utilización de los registros e información clínica y los datos de consumo de determinados fármacos o las técnicas de conexión de la información clínica de determinados grupos poblacionales y del registro de medicación tomada pueden aportar información sobre la eficacia de determinados tratamientos, tal como se intenta en la monitorización de los efectos adversos, pero los problemas de control de factores de confusión y otros tipos de sesgos son muy importantes.

Se han propuesto unos criterios muy claros de cuando la eficacia de los medicamentos puede ser utilizada sin emplear el método experimental, sin que ello comporte problemas de validez a causa de la existencia de factores de confusión o de la necesidad de disponer de un grupo control.

Vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

Una vez se ha cumplido la fase de investigación clínica de precomercialización, las RAM, poco frecuentes pero clínicamente importantes, no han podido ser detectadas, si no es por azar, entre otras razones por cuestión de números. Como se ha comentado anteriormente, el número de pacientes expuestos a un fármaco en la fase de estudios clínicos precomercialización puede oscilar entre 2.000 y 5.000. Por otra parte, para detectar con un nivel de confianza del 95% una RAM que se produzca con una frecuencia de 1/10.000, se necesita estudiar al menos 30.000 individuos expuestos.

Los sistemas de vigilancia postcomercialización, para alcanzar estos objetivos han desarrollado distintas estrategias y metodologías, de las cuales ninguna es suficientemente completa, pero entre las que existe cierto grado de complementariedad. De hecho, el método paradigmático es el ensayo clínico controlado, pero pocas veces es factible.

Evidentemente, los métodos de farmacovigilancia están orientados a resolver dos tipos de cuestiones distintas pero complementarias. Por una parte, se trata de disponer de un sistema de alerta que facilite la detección rápida de las RAM no detectadas en la experimentación clínica precomercialización, es decir que sea capaz de detectar dichas RAM en los pacientes que reciben el fármaco, en las fases iniciales de su comercialización.

Por otra parte, son necesarios métodos que sean capaces de confirmar la relación causal de una RAM, así como de su probabilidad de aparición. En general, a mayor capacidad de detección de un método, menor capacidad de comprobación etiológica y de proporcionar datos de frecuencia válidos.

La comunicación presenta intrínsecamente ciertas limitaciones que tienen que ver con la homogeneidad de criterios en la obtención de la información. Para ello se han publicado normas de la información mínima que se deben aportar en las comunicaciones en la literatura médica, así como se han establecido métodos que

aseguren la aplicación de los mismos criterios y la misma secuencia de razonamiento. Con tales métodos (algoritmos) se puede mejorar la reproducibilidad. Pero de todas formas, estos métodos no mejoran mucho su validez. Algunos autores están desarrollando la aplicación del teorema de Bayes en la atribución causalidad de una sospecha de RAM para mejorar este aspecto.

El sistema (MAP) Monitorización de Acontecimientos ligados a la Prescripción, es un sistema adecuado de detección de RAM y especialmente útil en los fármacos recientemente comercializados aunque es poco eficaz en la detección de eventos raros (1/10.000). Como en realidad el MAP es un estudio de cohortes en el que se pueden medir numeradores y denominadores, aunque con algunas limitaciones de validez, puede aportar cierta información cuantitativa con mucha más facilidad y validez que otros sistemas de detección.

Otro método que se puede considerar como una derivación de un estudio de cohortes es la conexión de registros de diagnóstico y prescripción o conexión de archivos clínicos (registro en cadena), que tiene ciertas ventajas teóricas pero que no ha sido suficientemente eficaz en la detección de RAM y presenta ciertas debilidades como son la inexistencia de información sobre determinados factores potenciales de confusión, por ejemplo, a través de uno de estos sistemas se encontró una relación entre el uso de metronidazol y el aborto, información potencialmente poco válida de los diagnósticos, no información sobre exposición durante los ingresos hospitalarios, etc.

Ha existido una cierta polémica sobre la utilidad y debilidades de estos métodos, aunque la calidad de algunos estudios realizados mediante, la utilización de estas bases de datos ha mejorado, especialmente en aquellos estudios que han utilizado la base de datos de Saskatchewan en Canadá que permiten formar cohortes de expuestos y no expuestos e incluso una adecuada selección al azar de controles de la misma población y también realizar estudios de casos, y controles con casos prevalentes o incidentes.

Los registros de estadísticas vitales y de morbilidad (cáncer, malformaciones, etc.) pueden aportar señales de alerta, en cuanto que permite observar los cambios de incidencia o prevalencia de ciertos problemas de salud, que conduzcan a la sospecha de causalidad atribuible a la terapia farmacológica.

Uno de los peligros de estos estudios de correlación es la probabilidad de que se observen asociaciones en grupos que no sean ciertas para los individuos (falacia ecológica), sino que se deban, por ejemplo, al azar, ya que la información sobre la exposición no se ha obtenido a partir de los individuos, sino a partir de datos crudos de los grupos (cifras de ventas globales). Una forma de resolver esta cuestión es la de utilizar los datos individuales de los registros para realizar estudios de casos y controles, con casos prevalentes y, de esta forma, extender la utilidad de alerta de estos registros a la posibilidad de comprobar hipótesis etiológicas.

El estudio postcomercialización de la cimetidina realizado en el Reino Unido por (Colin-Jones) (5), es un ejemplo de la debilidad de este tipo de estudios frente a los estudios experimentales. Se encontró un aumento de la mortalidad en los pacientes que recibían cimetidina, pero este fármaco tendía a ser usado selectivamente en pacientes con enfermedades subyacentes, que aumentaban de por sí el riesgo de muerte, o por pacientes con supuestos diagnósticos de úlcera u otros trastornos gastrointestinales menores que, en realidad sufrían los primeros síntomas de un cáncer gastrointestinal. Un ensayo clínico al azar hubiera sido necesario para controlar estos factores de confusión y sesgos de selección.

En general, el diseño de estudios de cohortes, que presenta la ventaja de poder estudiar fármacos con bajas tasas de exposición y de poder facilitar datos de incidencia y riesgo relativo, presenta grandes inconvenientes por su coste especialmente cuando se necesitan largos periodos de observación y por su relativa eficiencia estadística.

Existen algunas excepciones, como la ya comentada del sistema inglés del MAP y como los estudios de cohortes aplicadas a determinadas situaciones en las que el uso de fármacos en una proporción importante y específica de la población. Los estudios intensivos en pacientes hospitalizados, a pesar de las ventajas teóricas de la información clínica disponible, de la posibilidad de obtener estimaciones de incidencia y de poder realizar estudios de casos y controles, han proporcionado pocos resultados, por lo costoso del sistema. Además, existen ciertas dudas sobre los potenciales factores de confusión y sesgos de información, de la misma manera que debe considerarse el grado de representatividad de la población estudiada.

La aplicación del diseño de estudios de casos y controles a la comprobación de hipótesis etiológicas en la investigación de RAM se ha mostrado eficiente, por lo que se ha intentado adaptar y mejorar su aplicabilidad a este campo. Ejemplo de su eficiencia es el clásico estudio, pequeño pero definitivo, de 8 casos y 32 controles para establecer la relación entre el tratamiento de mujeres con dietiestilbestrol y el adenocarcinoma de vagina en sus hijas. (5) Estos estudios no sólo son eficaces en comprobar hipótesis, sino que han, demostrado su utilidad en la detección de nuevas RAM.

3.1.3 FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO Y EN EL MUNDO

En México el Centro Nacional de Farmacovigilancia custodia todas las manifestaciones reportadas por los vigilantes sanitarios en cuestión de RAMS e IF, dada su importancia en el país, lo concerniente a este centro se tratara a continuación:

Con base en las reformas a la Ley General de Salud, al Programa de Reformas al Sector Salud (1995-2000) y a la descentralización de los servicios de salud, la secretaria de salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (DGIS) inició las actividades de farmacovigilancia. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), ubicado en la subdirección de farmacopea, farmacovigilancia y normas de la DGIS tiene como principal objetivo, el desarrollo y asentamiento de las actividades de farmacovigilancia.

Para llevar a cabo estas actividades es fundamental el uso de un formato emitido por la secretaria de salud para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación, y administración de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.

Dicho formato es remitido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e Instituciones del sector salud. Los profesionales de la salud pueden informar directamente al CNFV a través del formato, cualquier evento adverso que considere fue causado por un medicamento, o bien entregarlo a la instancia que se proporcionó. La información recibida es tratada en todo momento en forma confidencial. El CNFV codifica, evalúa y valora los formatos e informa a los notificadores los resultados de la evaluación. De esta manera el CNFV se compromete a dar a conocer a los participantes a través de un boletín periódico, la

información generada en nuestro país, así como las referencias que sobre reacciones adversas se produzcan por fuentes internacionales.

Asimismo, se facilita la información que sobre reacciones adversas se soliciten al centro, ya sea por escrito, por consulta telefónica u otra vía de comunicación.

Inicios de la farmacovigilancia

El objetivo de la terapéutica farmacológica es producir la curación sin perjudicar al enfermo, es decir, obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo para el paciente. Son numerosas las referencias históricas que centran la atención sobre la posibilidad de perjudicar al enfermo durante el uso de los medicamentos: entre ellas podemos citar la de Hipócrates con el principio "primum non nocere" y las advertencias de Galeno sobre las prescripciones mal escritas; hoy en día, en que el desarrollo de la industria farmacéutica ha puesto a disposición del médico un gran arsenal farmacológico, es interesante recordar a Rhazes cuando recomienda "si remedios sencillos son efectivos no prescribir los complejos".

No obstante la toma real de conciencia sobre la necesidad de crear mecanismos capaces de detectar precozmente la aparición de reacciones adversas de los medicamentos (RAM) no se obtuvo hasta hace relativamente pocos años después de que sucediesen grandes catástrofes farmacológicas, como las ocurridas con un elixir de sulfamidas y con el Stalinon en los años 1937 y 1954, respectivamente que causaron la muerte a más de 100 pacientes en cada caso.

Pese a esto, es el drama de la talidomida en 1962, el que hace tomar conciencia sobre la problemática de los efectos indeseables e inesperados de los medicamentos. A partir de entonces se tiene presente que la población puede correr el riesgo de accidentes graves y/o imprevistos provocados por los medicamentos, incluso cuando han sido administrados adecuadamente, a pesar de que en un principio hayan sido considerados como seguros.

Con la finalidad de detectar precozmente tales problemas la decimotava asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifiesta la necesidad

de crear un programa para la vigilancia de la seguridad y eficacia de los medicamentos, fundándose en 1968 el centro colaborador de la OMS en Únzala Suecia, que es hasta la fecha el integrador de los diferentes centros nacionales para el análisis y distribución de la información obtenida.

Farmacovigilancia para toda la comunidad. Es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los insumos para la salud en la etapa de comercialización y distribución al usuario, detecta tanto los efectos benéficos como los nocivos, y se basa en la notificación, registro y evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos administrados con o sin receta.

Farmacovigilancia en México. Inicia con el Programa Permanente de Fármaco - vigilancia, que utiliza el Sistema de Notificación, y fomenta la realización de estudios de Vigilancia Intensiva.

Programa Permanente de Farmacovigilancia en México.

El Programa Permanente está integrado por: el Centro Nacional, Centros Estatales, Centros Institucionales y un Comité Técnico Científico.

Funciones de los Centros de Farmacovigilancia

- Fomentar la Farmacovigilancia en el país.
- Evaluar y valorar las notificaciones.
- Contestar las consultas sobre reacciones adversas.
- Remitir informe sobre la reacción adversa comunicada.
- Elaborar y difundir un boletín informativo.
- Centros Estatales
- Enviar las notificaciones recibidas en su Estado al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Distribuir los Formatos a los Profesionales de su Estado. Fomentar la Farmacovigilancia en sus Estados. Centros Institucionales
- Enviar las notificaciones recibidas en su Institución al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

- Distribuir los formatos a los Profesionales de su Institución.
- Fomentar la Farmacovigilancia en sus Instituciones.
- Comité Técnico Científico de Farmacovigilancia.
- Apoyar y asesorar al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

La notificación

Es la comunicación del profesional de la salud acerca de aquellas sospechas de reacciones no deseadas tras la administración de un medicamento o dispositivo médico.

Sistema de Notificación

Este Sistema de Notificación tiene carácter voluntario para los integrantes del equipo de salud y obligatorio para los laboratorios productores. en el que queda absolutamente garantizada la confidencialidad de la información recibida.

El Sistema de notificación consta de 4 fases las cuales se describen a continuación.

Primera Fase: Recolección de la Información. La notificación de sospechas de reacciones adversas debe hacerse en el formato oficial mismo que es enviado a los profesionales de la salud periódicamente. Si bien deben notificarse todo tipo de efectos indeseables, existen una serie de casos que se consideran de especial interés como son:

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de reciente introducción en la terapéutica:

- Mortales.
- Que pongan en peligro la vida del paciente
- Provoquen ingreso hospitalario
- Prolonguen la estancia hospitalaria.
- Provoque baja laboral o escolar.
- Provoquen malformaciones congénitas o Presenten efectos irreversibles.

Segunda Fase: Procesamiento de la Información y Evaluación. La evaluación consiste en verificar si los datos de la notificación son completos para poder llevar a cabo la valoración y establecer la relación de causalidad del evento con el medicamento sospechoso. la valoración se realiza mediante el uso de un algoritmo el cual contiene los criterios siguientes respecto a la manifestación patológica:

- a) Siga una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento o se retire el dispositivo.
- b) Responda a un tipo de respuesta farmacológica conocida tras la administración del medicamento sospechoso.
- c) Mejore cuando se suspenda la administración del medicamento.
- d) Se reproduzca cuando se administra de nuevo el medicamento y...
- e) No se pueda explicar por el curso de la enfermedad o por los efectos de otros medicamentos.

Tercera Fase: Interpretación de la valoración obtenida. La respuesta a una señal de reacción adversa producida por un fármaco puede ser considerada como un "primer aviso". Se considera que el sistema de notificación es un sistema de notificación precoz. Sin embargo hay que tomar en cuenta que hasta la validación de estas señales, la constatación de que una reacción se ha repetido 2 veces o más con la administración de un mismo fármaco, se debe considerar como una señal precoz. Antes de hacer pública una señal se debe recabar toda información adicional para descartar otras posibles causas clínicas o iatrogénicas que puedan explicar la reacción adversa, calcular la frecuencia, etc.

Cuarta Fase: Retroinformación al notificador e intercambio con los centros Estatales e Institucionales. Está garantizada mediante la edición periódica del boletín informativo que se distribuye entre los profesionales de la salud y que abordará las actividades que se estén llevando a cabo dentro del Programa Permanente de Farmacovigilancia puesto en marcha, así como la información internacional de reacciones adversas y los resultados obtenidos en el Centro

Nacional de Farmacovigilancia, además de la detección precoz de las reacciones adversas notificadas a los Centros Estatales e Institucionales.

Características más relevantes del Sistema de Notificación.

Principales Utilidades:

- Generar hipótesis, Detectar Reacciones adversa nuevas, inesperadas poco frecuentes o graves.
- Es un estudio observacional, no experimental. Incluye a toda la población (niños, ancianos, pacientes hospitalizados con varias patologías; con politerapia).
- Es confidencial.
- No juzga la farmacoterapia solo valora y establece la relación de causalidad.
- Conduce a realizar estudios fármaco epidemiológicos específicos.
- Ayuda a identificar poblaciones de riesgo. mecanismos patológicos y características diagnósticas.
- Detecta e indica la necesidad de medidas regulatorias para disminuir la incidencia o gravedad.
- Establece perfiles de reacciones adversas a los medicamentos.
- Estima la incidencia de riesgos. Es el mejor método para la detección precoz de reacciones adversas nuevas infrecuentes.

Ventajas

- Sencillo.
- Bajo costo.
- Gran cobertura de población.
- Información inmediata de postcomercialización.
- Origen de señales precoces.
- Capacidad de validación de datos.
- Especialmente útil en reacciones adversas poco frecuentes.
- No interfiere con los hábitos de prescripción.

- Comienza desde el momento en que se comercializa el medicamento y tiene el carácter de permanente.
- No es necesario definir previamente la población controlada ni el tipo de efecto adverso a detectar.
- Genera señales de alerta que permiten a las autoridades Sanitarias adoptar medidas de regulación y control.
- Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no han sido observadas en ensayos clínicos.
- Detecta factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas.
- No invalida que se desarrollen otras formas de Fármaco vigilancia sino que induce la necesidad de realizar estudios más profundos.

Desventajas:

- Difícil detección de efectos indeseables a largo plazo (carcinogénicas, teratogénicas entre otras).
- No permite calcular incidencias
- Notificación basada en criterios del médico.
- Sesgos de selección (nuevos fármacos, medicamentos sensibilizados y de información.
- No es diagnóstica.
- La baja participación de los profesionales de la salud genera infranotificación. Notificación en "bola de nieve", que puede crear falsas alarmas y que exigirá un riguroso seguimiento.

La notificación la deben realizar médicos, servicios médicos y quirúrgicos, todos los integrantes del equipo de salud, laboratorios productores de insumos para la salud, y por obvias razones el responsable sanitario de Farmacia.

La notificación se lleva a cabo mediante el formato emitido y distribuido por el Centro Nacional de Fármaco vigilancia.

El formato es un impreso en el cual se informan las sospechas de reacciones adversas. Aunque existan varios pacientes que presenten una misma reacción adversa para un determinado insumo, se enviará una notificación para cada caso, ya que de lo contrario, la información no es codificable ni archivable. Es muy importante recoger la fecha de inicio y término del tratamiento, así como el desenlace y la información que permita descartar causas patológicas alternativas.

Sin embargo, no se debe dejar de notificar por carecer de alguna información. Se debe notificar todos los medicamentos que ha tomado el paciente en los 3 últimos meses, (si se tiene esta información) y no solamente el medicamento sospechoso es importante ya que con la información contenida en el formato se establece la relación causal de la reacción con el medicamento que la ocasiona.

A continuación se indica la importancia de cada rubro del formato.

Iniciales del paciente. Identificar reacciones adversas repetidas en un mismo paciente.

Edad. Identificar grupos de riesgo.

Peso. Sobre dosificación.

Medicamento sospechoso. Detectar reacciones adversas secundarias al excipiente y/o forma farmacéutica. Ejemplo: Sales de Eritromicina.

Dosis y Vía de administración. Relación temporal de la reacción adversa y Politerapia.

Motivo de prescripción. Orienta la patología de base. Puede contribuir a la apreciación de la reacción adversa.

Desenlace. Gravedad.

Observaciones adicionales. Información clínica o analítica para precisar la imputabilidad de la reacción adversa y modalidad del mismo.

Procedencia de la Información, retroinformación. Contacto en caso de seguimiento necesario o nuevos datos. **(8)** El formato se ejemplifica en la figura 1.

CONFIDENCIAL
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos (adverse events) observadas en el paciente y las reacciones graves a todos los otros fármacos (incluidas producciones autoinmunes y autoalérgicas, DILI, reacciones de contacto y alergias) también observadas en otros medicamentos.

2. Notifique en la primera línea el tiempo que comienza esta sospecha de haber producido la reacción (Día/mes/año) en atención a la(s) fecha(s) de su medicamento(s) prescrito(s).

3. Notifique todas las demás reacciones, incluidas las de menor gravedad, ocurridas en los meses anteriores. Para las reacciones graves compruébalo con los formularios enviados cuando la guarde.

4. No deje de recibir por descomer una parte de la información que a pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____

Sexo: Hombre Mujer

Edad: _____ Poso (kg): _____

(Con la finalidad de saber si se trata de paciente, no notificación, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.)

FARMACO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Vase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desplazado (p. ej. mortal, rehospitalizado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y OBSERVACIONES ADICIONALES

NOTIFICADOR
(Por favor, complete estos datos, con la excepción del correo)

Nombre: _____
Dirección: _____
Código Postal: _____ Población: _____
Teléfono: _____ Fax: _____

Médico Farmacéutico

Especialista (especificar) _____
 Atención primaria (S. G. S.) _____
 Atención primaria (Especialista) _____
 Hospital (especificar) _____
 Farmacia (especificar) _____

Fecha: _____
(Por favor, indique con una cruz si necesita más folios)

Figura 1 Formato de notificación de RAM'S a medicamentos.

Con respecto a otros países, en España es donde estos estudios han alcanzado un gran auge debido a su implementación.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) es el órgano colegiado interterritorial integrado, por las administraciones sanitarias autonómicas, por los Centros Regionales de Farmacovigilancia (CRFV) y, por la Administración del Estado, la división de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Agencia del Medicamento, para el desarrollo permanente de la actividad de farmacovigilancia, mediante un método técnico y científico. Para asegurar su coordinación el Sistema dispone de un Comité Técnico y de un Centro Coordinador de Ejecución del programa de notificación espontánea de Reacciones Adversas.

Sus funciones son:

- Promoción y colaboración en actividades de información general y formación de los profesionales sanitarios en materia de Farmacovigilancia;
- Difusión entre los profesionales sanitarios las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias en materia de FV.
- Colaboración con la Subdirección de Seguridad de la Agencia del Medicamento, a través del Comité de Seguridad de Medicamentos o de la División de FV, en todos los aspectos que se consideren oportunos en materia de FV: elevación de informes, colaboración en el desarrollo o asesoramiento de actividades relacionadas con FV, realización de estudios fármaco-epidemiológicos u otras investigaciones que se estimen oportunas, con el fin de evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos de uso humano.
- Recepción, evaluación, codificación y carga en la base de datos, las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves remitidas por los laboratorios farmacéuticos;
- Participar en los programas internacionales de FV: de la Agencia Europea del Medicamento y de la Organización Mundial de la Salud. (3)

El Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas, o de la "Tarjeta Amarilla", es el sistema de Farmacovigilancia establecido por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, y conectado con el programa oficial por la Organización Mundial de la Salud, y asumido por la Unión Europea.

Su actividad se basa en la notificación voluntaria, por parte de los profesionales sanitarios, de cualquier sospecha de Reacción Adversa observada en relación con el empleo de los medicamentos. Debido a su relativa frecuencia, y al conocimiento que se tiene de muchas de ellas, el Sistema solicita, de manera particular, la comunicación de las sospechas de reacciones adversas desconocidas, o que se presentan con medicamentos recientemente introducidos en el mercado y aquellas que por su gravedad tengan una especial relevancia para el sistema de salud.

Para que este sistema funcione se requiere:

- a) El conocimiento, por parte de los profesionales sanitarios, de la existencia de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y concretamente, de este Centro y sus funciones.
- b) La difusión de un sistema de comunicación sencillo que facilite la comunicación de las sospechas de reacciones adversas por parte de quien las diagnóstica.
- c) El reforzamiento de esta comunicación, mediante una información terapéutica relevante sobre el diagnóstico de la reacción adversa u otros extremos de interés para el profesional que informa.

Por tanto, las actividades diarias del Centro se refieren a la consecución de estos objetivos. A continuación se describen los procedimientos de trabajo en relación a la notificación de sospechas de reacciones adversas y a la elaboración de consultas terapéuticas.

Los estudios sobre utilización de medicamentos sirven de ayuda a la farmacoepidemiología y están vigentes por varias causas, pero sobre todo, por la

existencia de una oferta de medicamentos, excesiva e inadecuada y por un consumo abusivo e incorrecto de los mismos.

Los objetivos de un estudio de utilización de medicamentos son cuantificar el estado actual, el perfil de uso con relación al tiempo y las tendencias de uso de los medicamentos.

Las cuestiones básicas que plantea la metodología de los EUM en la mayoría de los casos son:

- Disponer de fuentes de información válidas y precisas y de las que se conozca perfectamente su alcance y limitaciones.

Existen limitaciones importantes en la información disponible, conocerlas significa interpretar correctamente los resultados de los estudios realizados en base a esta información establecer mecanismos para mejorar su calidad.

- Disponer de una clasificación precisa no ambigua que permita su utilización amplia y que facilite las comparaciones. La clasificación de fármacos utilizada aceptada por el «Drug Utilization Research Group (DURG)» formado en 1969 vinculado formalmente a la OMS desde 1979, es la clasificación Anatómico Químico-Terapéutica (ATC). Este sistema se ha basado en la clasificación anatómica del European Pharmaceutical Market Research Association (EPMRA) y del International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG), en la que los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales, los cuales se subdividen en dos niveles más, que corresponden a subgrupos terapéuticos.

Dicha clasificación fue modificada por el Nordic Council on Medicines, añadiendo dos niveles más. El cuarto que corresponde al subgrupo quimioterapéutico y el quinto que hace referencia a la entidad química. El Ministerio de Sanidad y Consumo español estableció en una orden de 1985, modificada en 1987, el sistema de clasificación de medicamentos del país que sigue básicamente el ATC, pero con cuatro niveles, es decir, sin llegar a la entidad química.

– La utilización de unidades de medida que sean estables en tiempo y que permitan comparaciones sin sesgos. Se estableció por el DURG y a propuesta del Nordic Council on Medicines una unidad técnica de medida, la Dosis Diaria Definida (DDD) que se definió como «la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal o una de las principales del medicamento considerado». Se establece en peso de la sustancia activa y cuando no es posible, como en el caso de asociaciones, se define con base a unidades de dosificación.

Debe insistirse en que la DDD debe ser interpretada como lo que es, una unidad técnica de medida y comparación. Tratar de que sirva para algo más es no entender su propio concepto y será origen de confusiones, resultados contradictorios y resultados inútiles.

– Definir y valorar parámetros de valoración cualitativa que sean útiles, independientemente del tipo de atención sanitaria existente, para facilitar también estudios comparativos. Existen tipos de EUM orientados a problemas y basados en criterios englobados en un programa amplio de garantía o control de la calidad asistencial que desde años viene desarrollándose en los Estados Unidos. Se llevan a cabo por un equipo multidisciplinar y buscan con su implicación mejorar la calidad terapéutica.

La atención se centra sobre un problema de prescripción, miden su magnitud a través de criterios establecidos, aplican sistemas de corrección del mismo y evalúan periódicamente su grado de corrección. Se identifican con el concepto de auditoría terapéutica y requieren un método que ha de seguirse correctamente para que sean eficaces y que comienza con la selección del problema que debe ser analizado, éste ha de ser relevante, hay que definirlo, verificarlo y medirlo, para ello se han de establecer los criterios que indiquen la buena calidad del tratamiento del problema o de la actividad detectada como tal.

Los criterios han de ser explícitos y quedar escritos, de forma que se puedan comparar fácilmente y con rapidez con la situación o problema a evaluar. Además

han de ser clínicamente válidos y medibles. Una vez seleccionado el problema y fijados los criterios que han de medir su intensidad, se procede a elegir el momento en el que ha de hacerse el seguimiento. El paso siguiente, una vez recogidos los datos, será el tratamiento de los mismos, que al ser medibles permiten aplicar un método estadístico o al menos permiten comparaciones. La dimensión del problema queda así de manifiesto y la continuación lógica será plantear acciones para corregirlo, buscando con anterioridad, si es posible, las causas probables del mismo y comunicando por medio de informes el desarrollo desde el principio. (6)

Dentro de lo que concierne al farmacéutico se debe recalcar que en cualquier país el objetivo fundamental de un Servicio de Farmacia de Hospital es establecer un uso racional de los medicamentos, y lograr que los pacientes reciban en todos los casos los fármacos indicados a su situación clínica, en las dosis correctas y con una duración de tratamiento adecuada, con la mayor seguridad y el menor coste posible.

Los estudios de utilización de medicamentos constituyen una herramienta eficaz para asegurar la calidad de la terapéutica, así como la contención del gasto. En ellos se pueden analizar factores cualitativos o cuantitativos para la consecución de distintos objetivos (estudios de consumo, de calidad de prescripción, vigilancia de efectos adversos, etc.).

Una de las modalidades de estudios de utilización examina la práctica de prescripción con base a determinados criterios de utilización previamente fijados por consenso (criterios DUE –*drug utilization evaluation*– elaborados por comités de expertos), o extraídos de la bibliografía, para cada medicamento del que se pretende evaluar su uso. Después de este análisis, el Servicio de Farmacia o la Comisión de Farmacia y Terapéutica, si los resultados indican una desviación de las recomendaciones de utilización, elaborarán estrategias para mejorar la calidad de las prescripciones en la práctica asistencial diaria. (7)

En otros países de América Latina como Cuba, Costa Rica, Argentina, Uruguay el sistema de Farmacovigilancia establecido es muy parecido, a el de México y España, en cuanto a la notificación, lo cual establece que ya se ha tomado conciencia en la importancia de implementar el sistema de notificación voluntaria que informe de sospechas de RAMS.

3.1.4 Teoría de Efectos adversos e Interacciones farmacológicas.

Identificación de reacciones adversas provocadas por los fármacos.

Todos los fármacos tienen la posibilidad de causar efectos nocivos. Antes de aprobar un medicamento para uso general, debe estudiarse cuidadosamente en varios miles de pacientes. Aunque algunos efectos adversos se detectan en estos estudios previos a la comercialización del producto, algunos tipos de toxicidad grave pero relativamente poco frecuente sólo se presentan cuando éste se emplea en grandes poblaciones de pacientes y durante periodos prolongados. Por consiguiente, cada vez es más importante la detección temprana y evaluación de reacciones adversas.

Durante el tratamiento con fármacos los pacientes se pueden presentar síntomas indeseables. Esto se llama evento adverso por los fármacos (EAF). Si el EAF se atribuye a un medicamento, entonces la reacción se denomina reacción adversa por el fármaco (RAF). El manejo clínico de un sujeto con esta alteración comprende los siguientes cuatro pasos:

- a) Diagnóstico de la reacción.
- b) Diagnóstico diferencial de la reacción.
- c) Antecedentes medicamentosos.
- d) Determinar la probabilidad de que el fármaco sea la causa de la reacción.

Una reacción adversa a un fármaco (RAF) es todo efecto nocivo, no buscado y no deseado de un medicamento que se observa con dosis terapéuticas que habitualmente se administran a humanos. Esta definición excluye casos de sobredosis, abuso o errores terapéuticos.

La gravedad de las RAF generalmente se clasifica como leve, moderada, grave o letal. Estos términos se definen del modo siguiente:

Leve: no se requiere antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: requiere un cambio de terapéutica farmacológica, aunque no necesariamente interrupción del fármaco causal. Se puede prolongar la hospitalización y requiere tratamiento específico.

Grave: potencialmente mortal, es necesario interrumpir el fármaco y tratamiento específico de la reacción adversa.

Letal: contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuadas de las RAF requiere un conocimiento de los mecanismos que las producen. Las reacciones adversas de fármacos son resultado de una interacción entre las características del medicamento administrado y algunas inherentes o adquiridas del paciente que determinan el patrón individual de respuesta a las sustancias. Por tanto, existen algunas reacciones determinadas principalmente por el fármaco (características fisicoquímicas y farmacocinéticas, formulación, dosis, tasa y vía de administración), otras que son determinadas principalmente por las características del sujeto (genéticas, fisiológicas o patológicas) y otras en las cuales son importantes las variables tanto del fármaco como del paciente.

Las RAF pueden estar *relacionadas con la dosis* (p. ej., depresión del SNC por sedantes hipnóticos). Estas reacciones son las más comunes (alrededor de 95% de los casos). En ellos la frecuencia y gravedad de las RAF son directamente proporcionales a la dosis administrada y en consecuencia se pueden prevenir, tratar o ambas cosas, ajustando la dosis a las necesidades y tolerancia del individuo.

En algunos de estos casos, la eliminación deficiente del fármaco por enfermedad renal (para sustancias como digoxina, excretada de manera predominante por los riñones) o disfunción hepática (para fármacos eliminados después de biotransformación en el hígado) pueden contribuir al desarrollo de toxicidad. Las RAF representan a veces una extensión de los efectos farmacológicos habituales de los fármacos o una toxicidad inusual causada por el medicamento y sus metabolitos. Estas reacciones suelen ser predecibles a partir de estudios toxicológicos en animales.

Otras RAF *no se relacionan con la dosis*. Estas reacciones son poco comunes (menos de 5% de los casos) y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Las reacciones adversas en general se manifiestan como un cambio cualitativo en la respuesta del sujeto a los fármacos y la causa puede ser una variante farmacogenética o una alergia adquirida al medicamento.

La mayoría de las reacciones con una base farmacogenética sólo se detectan después de que el paciente se expone a la sustancia y, por tanto, son difíciles de prevenir en la primera administración. Un ejemplo de toxicidad determinada genéticamente es la polineuropatía causada por isoniacida, un fármaco que sufre biotransformación sobre todo por acetilación. Entre distintas poblaciones tiende existir una separación clara de individuos en grupos de acetiladores lentos o rápidos con base en diferencias en la actividad de la N-acetiltransferasa hepática (NAT2). Los efectos neuropáticos de isoniacida son más comunes en acetiladores

lentos. Casi todas estas reacciones farmacogenéticas pueden prevenirse evitando que se administre de nuevo el fármaco a un individuo.

La identificación de una reacción como relacionada o no con la dosis permite tomar decisiones prácticas respecto al tratamiento del paciente, la prevención de las RAF o ambas cosas.

Las reacciones *alérgicas* o *hipersensibilidad* inmunitaria se clasifican en cuatro tipos clínicos principales:

1. Anafilácticas;
2. Citotóxicas;
3. Mediadas por complejos inmunitarios; y
4. Mediadas por células.

Las reacciones tipo 1 o de hipersensibilidad inmediata implican interacción del alérgeno (el fármaco) con anticuerpos IgE sobre la superficie de basófilos y células cebadas, lo que produce liberación de mediadores químicos como histamina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, cininas y prostaglandinas que ocasionan dilatación capilar, contracción de músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a ronchas y eritema propagante en la piel, pero también puede provocar anafilaxia sistémica potencialmente mortal (caracterizada por choque y constricción bronquial), asma o edema angioneurótico laríngeo.

Las reacciones anafilácticas suelen ocurrir después de la inyección de penicilina y otros antimicrobianos. Por ejemplo, muchos fármacos y modificadores de la respuesta biológica causan urticaria y angioedema. Se desconoce la mayoría de los mecanismos, pero no se relaciona con IgE. Hasta 25/0 de los pacientes asmáticos muestran intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS), que les provoca espasmo bronquial grave, una reacción farmacológica no debida a IgE.

Las reacciones tipo 2 son fijadoras de complemento entre antígeno y anticuerpo sobre una superficie celular (p. Ej., eritrocitos, leucocitos, plaquetas), que dan por resultado la lisis de la célula. Los fármacos en general son haptenos, se unen a

una proteína sobre la superficie de la célula para constituir un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo específico. Subsecuentes reacciones antígeno-anticuerpo con fijación de complemento pueden conducir a anemia hemolítica (p. ej., después de administrar metildopa, clorpromacina), agranulocitosis (p. ej., después de la toma de amidopirina, cefalotina, sulfonamidas) o púrpura trombocitopénica (p. ej., después de aspirina, quinidina, fenitoína).

Las reacciones de hipersensibilidad tipo 3 (reacciones tóxicas por complejo inmunitario) se presentan cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan sobre células de un tejido blanco. Se activa entonces el complemento y causa destrucción del tejido por liberación de enzimas lisosómicas. Este mecanismo puede causar glomerulonefritis, enfermedades de la colágena y erupciones vasculíticas cutáneas. La reacción adversa típica relacionada con la formación de complejos inmunitarios es la enfermedad del suero. Se debe a las proteínas extrañas empleadas en terapéutica, como globulina antitimocito para supresión inmunitaria. Los fármacos pueden causar una reacción que se confunde con la enfermedad del suero, pero es muy diferente. La reacción similar a la enfermedad del suero (RSES) se define como la tríada de fiebre, artralgia / artritis y erupción exantemática o urticárica, pero no está relacionada con complejos inmunitarios, y el trastorno renal es muy raro. El antibiótico que con mayor frecuencia causa esta reacción es el cefador. Otras sustancias que por lo común ocasionan estas reacciones son penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoína.

Las reacciones alérgicas tipo 4 mediadas por células, se originan en una interacción directa entre un alérgeno (el fármaco) y linfocitos sensibilizados, y como resultado se liberan linfocinas. La mayoría de los casos de dermatitis eczematosa y de contacto son reacciones alérgicas mediadas por células. Causas comunes son antihistamínicos tópicos, compuestos del ácido para-aminobenzoico y derivados de mercurio. Se cree que un síndrome de reacción de

hipersensibilidad retardada (RHS) se inicia por la formación de metabolitos reactivos del fármaco y el comienzo de una respuesta tipo 4 a un metabolito que actúa como hapteno. La RHS es un síndrome con fiebre, erupción (exantema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, o necrolisis epidérmica tóxica) y afección de órgano interno. Las manifestaciones internas más frecuentes son hepatitis, nefritis, agranulocitosis y trombocitopenia. Los fármacos que participan a menudo son anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y lamotrigina), sulfonamidas, alopurinol y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Frecuencia de RAF

La incidencia total informada de RAF en diferentes estudios varía mucho, desde 1% o menos hasta casi 30%. Esta discrepancia refleja las diferentes metodologías empleadas para detectar y reportar las RAF, las diferentes poblaciones estudiadas, los distintos hábitos de prescripción en varios países y la inclusión o exclusión de reacciones leves. Sin embargo, casi todos los estudios prospectivos muestran que la incidencia de RAF en pacientes hospitalizados (excluyendo las leves) es de 10% a 20%. La admisión al hospital a causa de una RAF es relativamente común; una revisión reciente de los estudios publicados indicó que en países altamente desarrollados, entre 0.2 y 21% (mediana 5%) de los sujetos son admitidos a un hospital debido a una RAF (p. ej., intoxicación digitalica).

Alrededor de 10 a 20% de las RAF que ocurren en enfermos hospitalizados son graves. En los pacientes hospitalizados las muertes inducidas por fármacos varían de 0.5 a 0.9%. Los medicamentos que con mayor frecuencia ocasionan RAF varían de un estudio a otro. Esto refleja las diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recabar los datos. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con pacientes hospitalizados; en ellos la mayoría de las reacciones son causadas por glucósidos cardíacos, diuréticos, antimicrobianos, anticoagulantes y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Factores de riesgo relacionado con RAF Existen pocos estudios realizados con una metodología adecuada sobre los factores que predisponen a RAF. Sin embargo, en algunos ensayos epidemiológicos o de sujetos hospitalizados se han identificado algunos de estos factores, e investigaciones basadas en estudios de laboratorio acerca de reacciones sistémicas de hipersensibilidad (RSH) causadas por defectos fármaco genéticos han ayudado a identificar diferencias individuales en la metabolización de los fármacos.

Edad. Casi todos los estudios revelan que sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años) son más susceptibles a RAF. Por ejemplo, se ha demostrado de manera consistente que comparados con personas más jóvenes, los ancianos tienen más probabilidad de sufrir hemorragia durante el tratamiento con heparina, son más sensibles a analgésicos potentes, están en mayor peligro de desarrollar intoxicación por digitálicos y es más probable que presenten agotamiento de potasio durante la terapéutica con diuréticos. Como probables mecanismos causantes de esta mayor susceptibilidad a RAF se han propuesto la eliminación deficiente de fármacos y una mayor sensibilidad del receptor al fármaco.

Sin embargo, los sujetos geriátricos en general padecen enfermedades concomitantes y se les administran más fármacos que a los pacientes más jóvenes; estos factores se relacionan con mayor incidencia de RAF. El recién nacido, en particular el prematuro, también es más sensible a algunas RAF, tal vez como consecuencia del desarrollo incompleto de enzimas que participan en la biotransformación de fármacos. La mayor toxicidad de cloranfenicol en el recién nacido puede explicarse por este mecanismo.

Género. Las mujeres tienen mayor probabilidad que los varones de desarrollar RAF, en especial síntomas gastrointestinales inducidos por fármacos. Al parecer, ellas también son más susceptibles a los efectos tóxicos de la digoxina. En el grupo de mayores de 60 años, las mujeres tienen mayor probabilidad que los varones de sufrir hemorragia inducida por heparina.

Otros factores:

Los enfermos bajo tratamiento con varios fármacos tienen mayor probabilidad de desarrollar RAF. Esto puede ser sólo a causa del riesgo aditivo de RAF cuando se administran varios fármacos, o una mayor oportunidad para interacciones entre fármacos.

Los antecedentes de *trastornos alérgicos* del individuo constituyen un buen factor que permite predecir la RAF, incluso las que *no* son de naturaleza alérgica. La predisposición a reacciones de hipersensibilidad puede ser hereditaria, y es posible que los consanguíneos próximos tengan mayor riesgo (p. ej., para reacciones de idiosincrasia a sulfonamidas y anticonvulsivos).

Los pacientes que previamente han presentado una RAF también tienen mayor probabilidad de desarrollar una nueva reacción adversa. El estado de enfermedad del sujeto también puede influir en la susceptibilidad a RAF. Por ejemplo, una función renal deficiente predispone al individuo a sufrir reacciones adversas a los fármacos que se excretan principalmente por los riñones. Una disfunción hepática muestra un efecto similar en relación con medicamentos que se inactivan en el hígado. Sin embargo, pocos estudios de vigilancia de fármacos presentan estas relaciones comprobadas de manera concluyente.

Evaluación clínica y manejo de casos individuales de RAF.

Un problema mayor en la evaluación de un evento adverso en un paciente particular es establecer si existe una relación causal entre el evento clínico no deseado y el fármaco bajo sospecha. Esto puede ser particularmente difícil debido a manifestaciones de RAF que no son únicas de ese medicamento. A menudo, la droga bajo sospecha se administra junto con otras sustancias, y con frecuencia no pueden distinguirse las características del evento clínico adverso de los *síntomas* de la enfermedad subyacente.

El procedimiento de cuatro pasos descrito al inicio de este capítulo ayuda en la evaluación de eventos adversos.

Es indispensable un *diagnóstico* correcto antes de practicar una evaluación adicional. Si el diagnóstico corresponde a una alteración que jamás ha sido causada por un fármaco, resulta obvio que es improbable que ésta haya sido provocada por el medicamento. Las posibilidades diagnósticas para una reacción medicamentosa incluyen casi toda enfermedad conocida y algunos síndromes específicos relacionados con fármacos, entre ellos reacciones similares a la enfermedad del suero, síndrome de hipersensibilidad y muchos trastornos raros, como la erupción dermatológica establecida por un fármaco.

El *diagnóstico diferencial* es importante porque suministra una perspectiva sobre todas las posibles causas de la reacción. Así, una erupción exantematososa podría ser ocasionada tanto por una infección como por el medicamento. Esta lista de diagnósticos es importante para cerciorarse de que no se ha omitido ninguna causa relevante. No siempre es fácil obtener la lista de fármacos a los que el paciente se ha expuesto. Ésta debe incluir los medicamentos no prescritos, hierbas y tratamientos tradicionales, además de los fármacos prescritos.

Por convención, el *grado de probabilidad* de que un evento adverso se relacione con la administración de un fármaco particular se clasifica como claro, probable, posible o dudoso, y son descritos a continuación:

Claro:

1. Sigue una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco, o en la cual la concentración del medicamento se ha medido en líquidos o tejidos del cuerpo;
2. Sigue el patrón de respuesta conocido de la droga bajo sospecha;
3. Se confirma por la mejoría que se observa al suspender el fármaco y su reaparición al volver a administrarlo, y
4. No puede explicarse por las características conocidas de la enfermedad del paciente.

Probable:

1. Sigue una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco;
2. Sigue un patrón de respuesta conocido;
3. Desaparece al interrumpir el medicamento pero no reaparece al volverlo a administrar, y
4. No puede explicarse por las características conocidas de la enfermedad del sujeto.

Posible:

1. Sigue una secuencia temporal razonable;
2. Puede o no ajustarse a un patrón de respuesta conocido;
3. Podría explicarse por las características conocidas del estado clínico del paciente.

Dudosa: es más probable que la alteración se relacione con factores distintos al fármaco bajo sospecha.

Sin embargo, a menudo los médicos no concuerdan acerca de la evaluación de la probabilidad de RAF. Se han desarrollado algunos algoritmos de complejidad variable en un intento de estandarizar la evaluación de la causalidad de RAF. Un método simple, la Adverse Drug Reaction Probability Scale (ADRPS), es válido y confiable en varias situaciones clínicas. La APS es un cuestionario breve que analiza de manera sistemática los diferentes componentes descritos aquí, que deben evaluarse para establecer una relación causal entre fármacos y eventos adversos. Cada pregunta debe responderse de manera afirmativa (sí), negativa (no) o desconocida /no se aplica (no se sabe) y se califica en concordancia. La probabilidad de la RAF está dada por la puntuación total, que puede variar desde -4 (trastorno no relacionado con fármacos) hasta +13 (trastorno relacionado definitivamente con fármacos).

Debe alentarse el uso de estos procedimientos para evaluar casos de RAF; observados en la práctica diaria y también los informados en las revistas médicas. Recientemente, se desarrolló un Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument (BARDI). Este método considera la evaluación de la causalidad de RAF como un caso especial de probabilidad condicional.

Frecuencia relativa de eventos relacionados o no con fármacos

Las manifestaciones de RAF en general son inespecíficas y la contribución del fármaco debe distinguirse de otras causas posibles. En concordancia, el descubrimiento de una RAF depende de la magnitud relativa de dos riesgos: el que añade la enfermedad que sufren los usuarios del fármaco y el riesgo basal antes de que éste se administre. Cuando la enfermedad inducida por el fármaco es frecuente y grave, por lo regular se reconoce de manera muy temprana durante el uso clínico del mismo, y la identificación se basa sobre todo en la información de casos bien comprobados publicados por revistas médicas, por los centros nacionales de vigilancia de los efectos adversos de los medicamentos, o ambas cosas. Por el contrario, cuando el padecimiento inducido por la droga es menos común, están indicadas investigaciones prospectivas de cohortes de pacientes a quienes se administró el fármaco y estudios prospectivos de casos controlados.

Métodos para la evaluación de RAF

Varios son los métodos para recolectar información acerca de RAF en ensayos clínicos y consisten en entrevistas estructuradas y no estructuradas, examen físico y fisiológico y pruebas de laboratorio. Los procedimientos empleados con mayor frecuencia son la entrevista no estructurada diseñada para eliminar el riesgo de sugerir reacciones al paciente y una lista de síntomas están dar (lista de verificación). La frecuencia de síntomas detectados por estas escalas durante el tratamiento con el fármaco bajo investigación se compara con los síntomas observados durante el tratamiento con un placebo. Se sospecha que los síntomas observados más comúnmente con la administración del medicamento son RAF. Sin embargo, puesto que las manifestaciones clínicas adversas por lo regular no

son específicas, a veces resulta difícil interpretar las relaciones detectadas. Por tanto, a pesar de las escalas mencionadas antes, sólo es factible una evaluación más definitiva de casos individuales con sospecha de RAF utilizando los procedimientos para evaluar la causalidad antes mencionada. El descubrimiento de RAF también depende de la frecuencia de la evaluación y la validez, confiabilidad y sensibilidad de las pruebas empleadas.

En teoría, si se practican evaluaciones frecuentes con un método sensible, deben detectarse todas las RAF. En la práctica, no existe tal procedimiento. Sin embargo, el registro sistemático de todos los eventos adversos que ocurran durante el ensayo de un medicamento mejora mucho la probabilidad de detectar las reacciones adversas al fármaco. (2)

Interacciones Farmacológicas

El empleo de varios medicamentos en forma simultánea se ha vuelto una práctica común. En algún momento, durante su estancia en un hospital general la mayoría de los sujetos recibe más de cinco fármacos de manera concurrente. En los servicios de medicina el número promedio de sustancias que se administra a los individuos durante una hospitalización es de 10 a 13, y muchos reciben 20 o más. Para muchas enfermedades la prescripción concomitante de varios medicamentos a pacientes ambulatorios es la regla. Además, estas personas con frecuencia consumen analgésicos, remedios contra el resfriado y otros fármacos disponibles sin prescripción médica. Por último, hay una exposición universal a sustancias químicas bioactivas extrañas como aditivos de alimentos, insecticidas, agentes para la limpieza, cosméticos e inhalantes.

Desafortunadamente, es excepcional que un medicamento sólo produzca en el cuerpo *el efecto para el que fue creado*. Una sustancia puede cambiar el efecto de otra con lo cual altera su destino metabólico o incrementa o se opone a su

actividad en su sitio de acción. Este último tipo de interacción es el más predecible y el que por lo regular se nota más, particularmente cuando se le relaciona con las acciones farmacológicas esperadas de los medicamentos. No es sorprendente la capacidad del propranolol para alterar las actividades del isoproterenol, o las interacciones entre la insulina y el glucagón.

Las interacciones metabólicas entre medicamentos por lo general son más sutiles y son completamente predecibles sólo cuando se entienden bien los procesos de absorción, distribución, unión, biotransformación y excreción de cada medicamento. Puesto que esto es raro, la frecuencia de interacciones farmacológicas inesperadas, adversas y algunas veces graves va en aumento con el empleo de fármacos cada vez más potentes.

Los efectos de las interacciones medicamentosas pueden ser:

En consecuencia

- Benéficos, dado por el incremento del efecto terapéutico y disminución de la toxicidad.
- Adversos, debido a la disminución de la eficacia terapéutica e incremento de la toxicidad.

Las estrategias de la farmacoterapia moderna óptimas a menudo dependen de la combinación juiciosa de fármacos con modos de acción complementarios para reducir la toxicidad o incrementar la eficacia terapéutica.

Sin embargo, interacciones no intencionales con frecuencia producen un aumento en la toxicidad.

En sitio de interacción

- Externo. No es sorprendente el gran número de incompatibilidades fisicoquímicas cuando los medicamentos se mezclan en una venoclisis o una jeringa. Puede tener lugar precipitación o inactivación. En general, es mejor no mezclar fármacos en la misma solución. Las farmacias de los hospitales casi

siempre pueden proporcionar una lista completa de incompatibilidades intravenosas cuando se requiere esa información.

- Interno. Éste puede ser un sitio o un sistema del cuerpo (p. ej., conducto gastro intestinal, hígado) o el sitio de acción del fármaco (p. ej., membrana celular, sitios receptores, ADN, ARN, o metabolismo intermediario). Respecto a interacciones entre receptores y medicamentos, gran parte de la farmacología se refiere al estudio de interacciones medicamentosas. Por ejemplo:

Receptores colinérgicos: el hexametonio bloquea de manera competitiva la acción despolarizante de carbacol en la sinapsis nicotínica de los ganglios; algunos antibióticos (p. ej., kanamicina, gentamicina) potencian el bloqueo despolarizante producido por succinilcolina en la unión neuromuscular; la atropina bloquea competitivamente la pilocarpina en los receptores muscarínicos.

Receptores adrenérgicos, fentolamina, fenotiacinas y fenoxibenzamina bloquean la acción de noradrenalina sobre receptores adrenérgicos α en los vasos sanguíneos.

El metoprolol bloquea los agonistas de receptores adrenérgicos B_1 (cardíacos) como isoproterenol.

Otros receptores: la depresión respiratoria inducida por morfina se revierte con el antagonista de opiáceos naloxona.

En mecanismo.

- Interacción farmacodinámica. Este término se refiere a cambios inducidos por fármacos sobre los efectos de otros medicamentos y es necesario distinguirlos de interacciones basadas en cambios en su disposición (p. ej., interacción *farmacocinética*). El término *interacción fisiológica* mencionado en algunas publicaciones, alude a las actividades que los fármacos ejercen en los diferentes sitios o sistemas (p. ej., corazón y resistencia de vasos periféricos) y el efecto neto es potenciarse o anularse entre sí. Por ejemplo, el agente antihipertensivo

hidralacina disminuye la resistencia periférica total; los bloqueadores que pueden impedir la taquicardia refleja inducida por la caída de la resistencia periférica y, por tanto, aumentar los efectos antihipertensivos de hidralacina.

En lo que concierne a la cuantificación de la magnitud de la interacción farmacodinámica, contamos con varios términos descriptivos.

a) *Aditiva*: la consecuencia (C) de una interacción es la suma simple de los efectos separados de cada uno de los fármacos (A) y (B): $C = A + B$

b) *Supraaditiva*: $C > A + B$

c) *Infraaditiva*: $C < A + B$

Estos términos, aunque se emplean, son de utilidad muy limitada debido a que sólo son correctos para un efecto farmacológico particular en una dosis determinada (concentración para mayor exactitud), en un punto definido del tiempo y en condiciones específicas. Dichos términos nada informan acerca de los mecanismos de interacción.

- Interacción farmacocinética. Las interacciones farmacocinéticas son cambios en la cinética de un fármaco inducidos por otro.

Las Interacciones farmacocinéticas se pueden dar:

1.-Absorción

Interacción fisicoquímica

Alteración de la motilidad gastrointestinal

Cambios en la flora bacteriana

Daño de la mucosa

2.-Distribución

Riego sanguíneo

Unión en suero

Unión en tejidos

Transporte activo en el sitio de acción

3.-Biotransformación

Hepática

Otros sitios (p. ej., pulmón, riñón, encéfalo)

4.- Excreción

Renal

Biliar

Otros sitios

1.- Absorción gastrointestinal

Interacciones fisicoquímicas

Los cinco ejemplos siguientes ilustran interacciones fisicoquímicas que pueden afectar la absorción de un medicamento en el estómago o el intestino delgado

a) Cambios en el pH gastrointestinal causados por un fármaco (p. ej., antagonistas del receptor H₂ como la cimetidina o los antiácidos) afectan la ionización de otros medicamentos.

b) Quelación, p. ej., de Ca²⁺ o Fe³⁺ por tetraciclina

c) Unión a una resina de intercambio, p. ej., enlace de warfarina y otros fármacos por colestiramina.

d) Adsorción. El carbón activado (CA) adsorbe muchos fármacos. Esta observación se emplea en el tratamiento de intoxicaciones por fármacos administrando al paciente carbón activado (1.5 g/kg aproximadamente) mezclado con agua. La proporción típica deseable es 10:1 de CA en relación con el fármaco para incrementar al máximo el secuestro del medicamento ingerido en el conducto gastrointestinal y reducir al mínimo la absorción sistémica.

e) Disolución del agente terapéutico en materiales no absorbibles presentes en el conducto gastrointestinal, p. ej., vitaminas liposolubles, que se disuelven en los aceites minerales que se ingieren como laxantes.

Cambios en la motilidad gastrointestinal

Los cambios en la motilidad afectan la tasa de absorción, la absorción total del medicamento, o ambas cosas (o sea, biodisponibilidad absoluta). Es importante comprobar que la absorción puede ser completa a pesar de ser lenta, puesto que la absorción de algunas sustancias tiene lugar a todo lo largo del conducto gastrointestinal.

La importancia de las interacciones que ocurren a través de cambios en la motilidad gastrointestinal depende del tiempo que el fármaco afectado requiere para iniciar su acción y de su índice terapéutico. *Vaciamiento gástrico más rápido y motilidad intestinal:* la metoclopramida aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico y, por lo tanto, puede provocar concentraciones máximas más elevadas y más tempranas de fármacos que se absorben con rapidez en el intestino delgado superior. Los catárticos incrementan la motilidad intestinal y pueden reducir la absorción total de fármacos desplazándolos al colon, donde para algunos medicamentos la absorción es escasa.

Vaciamiento gástrico más lento y motilidad intestinal:

Todos los analgésicos opiáceos y fármacos con actividad anticolinérgica reducen la velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal (p. ej., codeína, morfina, atropina, loperamida). La menor velocidad de vaciamiento gástrico se relaciona con absorción más lenta, concentración máxima del fármaco más baja, y mayor tiempo para alcanzar los niveles máximos.

Cambios en la flora bacteriana.

Las bacterias intestinales pueden desempeñar un papel importante en la síntesis de vitamina K indispensable para la función normal de la coagulación, o a veces

reactivan un metabolito inactivo de algún fármaco y pueden excretarlo a través de la bilis por desconjugación. Por tanto, la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro puede interactuar de manera indirecta con estos fármacos al modificar o eliminar la flora intestinal.

Cambios inducidos por fármacos en las funciones de la mucosa.

Las sustancias con toxicidad gastrointestinal específica (p. ej., colchicina) pueden dañar la mucosa gastrointestinal o bloquear el transporte activo. Esta acción puede, en teoría, dar como resultado interacciones con otros fármacos.

2.- Distribución

Flujo sanguíneo.

Puesto que la captación y depuración de fármacos por los órganos depende en última instancia del riego sanguíneo, no es sorprendente que algunas interacciones medicamentosas impliquen alteraciones del flujo sanguíneo. Por ejemplo, bloqueadores y algunos antiarrítmicos pueden reducir de manera significativa el gasto cardíaco. Esto a su vez puede disminuir el riego sanguíneo hepático y la depuración de fármacos por el hígado con elevada proporción de extracción como en el caso de la lidocaina.

Captación, extracción o unión en los tejidos.

La localización del fármaco en los tejidos en general es inespecífica. Muchos medicamentos se localizan en tejidos en sitios que no guardan relación alguna con la acción terapéutica deseada de dicha sustancia (p. ej., digoxina en el músculo esquelético). La unión de estos fármacos a los tejidos sirve como un posible sitio de almacenamiento de grandes cantidades de la sustancia que puede ser desplazada por otros fármacos. La ubicación estratégica del hígado entre el intestino delgado y la circulación general permite importantes interacciones

medicamentosas. Recordemos que F (biodisponibilidad) = $1 - E$ (tasa de extracción).

Los fármacos que interfieren con captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excreción biliar de otras sustancias pueden incrementar notablemente la biodisponibilidad sistémica de aquellos con efecto de primer paso alto durante la fase de absorción. Por ejemplo, el etanol, administrado una hora antes de amitriptilina, duplica la concentración de ésta durante la fase de absorción de dicho, antidepressivo. La cimetidina tiene un efecto similar sobre la captación de propranolol.

Unión a proteína del suero

Muchos fármacos se unen extensamente a la proteína sérica, en especial a la albúmina. Estas sustancias pueden ser desplazadas por otras que tienen estrecha unión y que se administran de manera concurrente. Por ejemplo, el ácido tricloroacético (un metabolito del hidrato cloral) desplaza a la warfarina y así incrementa la anticoagulación. Algunas sulfonamidas desplazan a la bilirrubina y pueden producir una hiperbilirrubinemia.

Cuando se añade a la terapéutica un fármaco que puede desplazar a otro, en teoría, puede causar aparición inmediata de toxicidad o alterar la respuesta de alguna manera. Aun el desplazamiento de una pequeña cantidad de un medicamento extensamente unido en plasma causa un incremento relativamente grande en la fracción activa libre del fármaco en el suero el desplazamiento *del medicamento unido* ocasiona un incremento de 100% en la concentración libre. Sin embargo, la sustancia desplazada no permanece confinada en la circulación, sino que se redistribuye, a través de todo el cuerpo. Luego de esta redistribución el incremento en la concentración de fármaco libre en suero y líquido extracelular depende principalmente del volumen de distribución aparente para el fármaco libre. Si el volumen de distribución para éste es grande, el incremento de su concentración libre será pequeño y tal vez sin importancia farmacológica.

Otros procesos también actúan para amortiguar las consecuencias de cambios agudos en la concentración libre luego de desplazamiento parcial del fármaco unido a albúmina. Un aumento en la concentración del fármaco no unido en suero también incrementa la filtración glomerular disponible o la biotransformación hepática. En el caso de los fármacos que se eliminan exclusivamente por el hígado, este desplazamiento causa mayor eliminación de fármaco libre, que puede reflejarse de manera transitoria como un ligero acortamiento de la vida media en suero del medicamento total. En el nuevo estado estable, la concentración total del medicamento en el suero es menor que antes del desplazamiento, la vida media del fármaco total es la misma y la concentración libre en suero es una fracción más alta del total. La depuración del fármaco libre será la misma que antes del desplazamiento, pero la calculada con base en el fármaco total será en apariencia mayor.

En cuanto a los fármacos retirados de la circulación por mecanismos renales o hepáticos de captación con capacidad o afinidad elevadas, su desplazamiento de la albúmina puede reducir la tasa con la cual se entrega la sustancia a los sitios de eliminación. Por lo tanto, el desplazamiento de estos fármacos de la albúmina, en teoría, incrementa tanto su concentración total como la libre. Una interacción farmacocinética clínicamente importante causada por desplazamiento de fármacos unidos a proteína del plasma sólo se presenta cuando:

- a) La administración del fármaco desplazante se inicia en dosis altas durante terapéutica crónica con el fármaco desplazado;
- b) El volumen de distribución del medicamento desplazado es pequeño, y
- c) La respuesta a la sustancia es más rápida que la redistribución o el incremento de la eliminación. La máxima potenciación ocurre poco después de añadir el fármaco desplazante y alcanza un máximo con bastante rapidez. La potenciación en general es transitoria. Debido a que la concentración del fármaco libre

determina el efecto farmacológico, los cambios en la concentración *total* en el estado estable no predicen un cambio en el efecto farmacológico que se observa clínicamente durante la administración concurrente de otro fármaco. Por ejemplo, la inhibición de la biotransformación de warfarina, acoplada con su desplazamiento de las proteínas plasmáticas, puede producir una concentración plasmática *total normal* del fármaco en el estado estable, más aún la concentración será notablemente alta y dará por resultado un tiempo de protrombina prolongado.

Transporte activo en el sitio de acción Algunas interacciones complejas implican cambios en la regulación de los neurotransmisores.

Los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación de noradrenalina, incrementando así la concentración postsináptica del neurotransmisor activo. La guanetidina reduce la liberación de noradrenalina y con su administración crónica se puede esperar que los receptores postsinápticos de noradrenalina se tornen *supersensibles*, para compensar los niveles crónicamente bajos del transmisor. Por tanto, cuando la baja concentración de noradrenalina en la sinapsis durante el tratamiento con guanetidina se incrementa algo por administración de desipramina el resultado es una elevación significativa de la presión arterial.

La desipramina disminuye la actividad opresora de la venoclisis con tiramina pero aumenta la acción opresora de la noradrenalina. Las interacciones que implican antihipertensivos y antidepresivos tricíclicos, L-dopa, fenotiacinas, simpaticomiméticos de acción directa e indirecta y análogos de amfetaminas, con frecuencia tienen bases semejantes.

3.-Biotransformación.

Las enzimas citocromo P450 metabolizan muchos fármacos, principalmente en el hígado. Estas enzimas existen en isoformas específicas que muestran selectividad catalítica para fármacos particulares.

La utilidad de este tipo de formulación es que se puede anticipar qué inhibidores selectivos de citocromo impedirán la biotransformación de un sustrato metabolizado por el mismo citocromo. El hecho de que se pueda demostrar inhibición *in vitro* no necesariamente significa que ocurrirán interacciones importantes en clínica. Sin embargo, la posibilidad de tal interacción representa un indicador de precaución clínica. La probabilidad de interacciones clínicas significativas depende de la potencia del inhibidor, de la proporción del metabolismo del fármaco afectado que cataliza un citocromo particular y de la concentración relativa de los fármacos sustrato e inhibidor.

Inducción de enzimas

La estimulación de la actividad enzimática microsómica por fármacos u otras sustancias químicas es un problema clínico importante. Cientos de medicamentos, entre ellos analgésicos, anticonvulsivos, hipoglucemiantes orales, sedantes y tranquilizantes, estimulan su propia biotransformación o la de otras sustancias.

Inducción de enzimas:

- a) Incrementa la tasa de biotransformación hepática del fármaco.
- b) Aumenta la tasa de producción de metabolitos
- c) Incrementa la depuración hepática del fármaco
- d) Disminuye la vida media del fármaco en suero
- e) Reduce las concentraciones total y libre del fármaco en suero.
- f) Disminuye los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos

Los medicamentos y xenobióticos que inducen el mayor incremento de las enzimas biotransformadoras de fármacos en el ser humano comprenden fenobarbital, rifampicina, constituyentes del humo del tabaco y etanol (crónico).

Con barbitúricos, se requieren aproximadamente de cuatro a siete días, antes de que ocurra algún efecto clínicamente significativo, pero las enzimas inducidas pueden tomar dos a cuatro semanas para desaparecer luego de concluir la administración de barbitúricos.

Este periodo durante el cual desaparece la inducción puede ser importante.

Por ejemplo, el fenobarbital aumenta la biotransformación del anticoagulante warfarina, por lo que se requieren dosis más altas para lograr la anticoagulación necesaria.

El antibiótico rifampicina es otro inductor enzimático potente. Su administración concurrente con anticonceptivos orales puede hacer que éstos fallen dado que se incrementa la biotransformación del esteroide. Se han demostrado aumentos similares en la biotransformación durante la terapéutica con rifampicina para prednisona, anticoagulantes orales y algunos hipoglucemiantes.

Inhibición de enzimas microsómicas:

- a) Disminuye la tasa de biotransformación hepática del fármaco
- b) Reduce la tasa de producción de metabolitos
- c) Disminuye la depuración total.
- d) Incrementa la vida media del fármaco en suero
- e) Aumenta las concentraciones total y libre del fármaco en suero
- f) Incrementa los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos

Los inhibidores clínicamente importantes de la biotransformación de fármacos incluyen exposición aguda a etanol, cloranfenicol y algunos otros antibióticos, cimetidina, disulfiram y propoxifeno. La exposición aguda a etanol inhibe gran número de biotransformaciones mediadas por el sistema citocromo P450, como desmetilación e hidroxilación de diazepam, clordiazepóxido, propranolol, amitriptilina, propoxifeno y otros. Igual que otros inhibidores parece respetar las reacciones de conjugación.

La cimetidina (un bloqueador del receptor H₂ de histamina empleado para reducir la secreción de ácido gástrico) es un potente inhibidor del sistema citocromo P450 y se ha informado que impide la biotransformación de acetaminofén, bloqueadores

p, clordacepóxido, diacepam, digitoxina, etanol, imipramina, fenitoína, quinidina, teofilina y warfarina. Puesto que la cimetidina también disminuye el riego sanguíneo hepático tal vez participe más de un mecanismo. Otro bloqueador del receptor H₂ ampliamente utilizado, la ranitidina, tiene menores efectos sobre la biotransformación de fármacos.

El disulfiram inhibe la enzima mitocondrial deshidrogenasa de acetaldehído y causa la acumulación de éste después de consumir alcohol. Esto ocasiona una reacción entre el etilo y disulfiram que es la base teórica para el uso de este fármaco en el tratamiento del alcoholismo. Sin embargo, este medicamento también inhibe varios procesos enzimáticos microsómicos, incluidas hidroxilación y desmetilación, pero no conjugación.

Algunas interacciones farmacológicas clínicamente importantes, que en general se atribuyen a cambios en la unión a albúmina de uno o de ambos fármacos, en realidad pueden implicar también otros mecanismos. Por ejemplo, la fenilbutazona puede desplazar ambos isómeros de warfarina de la albúmina del plasma *in vivo* e *in vitro*, y de manera invariable incrementa mucho la hipoprotrombinemia de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con warfarina. Sin embargo, la fenilbutazona interfiere además la biotransformación del isómero-S de warfarina (por inhibición de CYP2C9) en tanto que estimula la eliminación del isómero-R. Puesto que el isómero-S es cinco veces más potente que el R, ocurre hipoprotrombinemia inducida por potenciación de warfarina. Otro ejemplo es el sulfafenazol, que desplaza al fármaco hipoglucemiante oral tolbutamida de la albúmina, pero también reduce su tasa de oxidación hepática, por lo tanto previene el incremento compensador de la inactivación que en general ocurre luego de interacciones de desplazamiento. Sin duda, ambos efectos desempeñan un papel en la potenciación de la hipoglucemia por sulfafenazol inducida por tolbutamida.

Por lo regular, la inhibición de la biotransformación de medicamentos es el mecanismo clínicamente más importante de interacciones farmacocinéticas.

Una interacción recién descubierta se basa en la inhibición de enzimas citocromo P450 específicas; ocurre cuando pacientes bajo tratamiento con ciertos medicamentos *ingeridos en jugo de toronja*. Éste, fresco o congelado, contiene un bioflavonoide, naringen, biotransformado en el hígado humano en naringenina. Dicho producto parece ser un inhibidor de CYP3A4, CYP 1A2 y CYP2A6, y reduce el metabolismo de primer paso en el hígado de algunos fármacos que son sustratos de estas enzimas, incluidos varios bloqueadores de los canales del calcio (felodipina, nifedipina, nimodipina y verapamil), ciclosporina, terfenadina, midazolam y cafeína. Como resultado, la biodisponibilidad oral de estos fármacos según se refleja por sus concentraciones en plasma y el área bajo la curva tiempo-concentración, se incrementa si la sustancia se toma luego de ingerir jugo de toronja.

4.- Eliminación.

Teóricamente, las interacciones farmacológicas pueden alterar la tasa de eliminación de fármacos por cualquiera de las rutas excretoras (orina, heces, bilis, sudor, lágrimas y pulmones). Sin embargo, las únicas interacciones medicamentosas de este tipo que se han estudiado con cuidado son las que implican excreción renal. Se han observado los siguientes tipos principales:

1. La filtración glomerular de fármacos aumenta porque son desplazados de la albúmina.
2. La reabsorción tubular del medicamento filtrado disminuye por:
 - a) Diuréticos (en algunos casos), b) Alcalinizantes de la orina (p. ej., NaHCO_3 , acetazolamida) para fármacos ácidos débiles como salicilatos y barbitúricos
 - e) Acidificantes de la orina (p. ej., ácido ascórbico, NH_4Cl) para aminas débiles como anfetaminas, metadona, quinidina y procainamida

3. La secreción tubular de fármacos disminuye por la competencia por los sistemas de transporte activo, así se prolonga su vida media en el cuerpo.

En años recientes, las interacciones en sitios del túbulo renal se han reconocido como importantes y más frecuentes de lo que antes se creyó. Por ejemplo, en seis voluntarios saludables se estudió la cimetidina comparando la farmacocinética de una dosis única de procainamida oral antes y durante la administración de una dosis diaria de cimetidina. El área bajo la curva de concentración de procainamida en plasma/tiempo aumentó 35% en promedio con cimetidina. La vida media de eliminación incrementó, y la depuración renal de la procainamida se redujo con cimetidina. El área bajo la curva de concentración en plasma/tiempo para *N*-acetil-procainamida (NAPA, metabolito activo de procainamida) se incrementó en 25% en promedio con cimetidina debido a una reducción significativa en la depuración renal.

Estos datos sugieren que la cimetidina inhibe la secreción tubular de la procainamida y de *N*-acetil-procainamida. Esta interacción renal es importante no sólo para fármacos básicos depurados por el riñón, sino también para metabolitos de medicamentos básicos y sustancias endógenas que para su eliminación requieren transporte activo al interior de la luz del túbulo proximal del riñón.

La digoxina (un glucósido cardíaco empleado para tratar insuficiencia cardíaca) es otro ejemplo de interacción que implica excreción renal de fármacos.

La concentración de digoxina se eleva casi al doble cuando se administra de manera concurrente el fármaco antiarrítmico quinidina y este incremento se relaciona con toxicidad clínica importante. Subsecuentes estudios demostraron efectos semejantes con verapamil y amiodarona. Estudios detallados sugieren que la base de esta interacción es una disminución (34%) en la depuración renal de digoxina sin cambio alguno en la filtración glomerular, reducción (32%) del volumen de distribución, y un descenso (36%) en la depuración total del cuerpo. La vida media no cambia mucho. Otros estudios sugieren que la quinidina puede desplazar a la digoxina de sus sitios de unión en los tejidos. La importancia de los

sistemas de transporte tubular renal para compuestos básicos y neutros es ahora clínicamente evidente. (2)

Cuando se toma a la tercera edad como conjunto, resultan ser un grupo que consume muchos fármacos: el 70 % recibe al menos una prescripción anual. La mitad de ellos los toman de manera continuada, un cuarto dependen de los medicamentos para sus actividades diarias y la media de utilización por paciente es de 2-3 fármacos. En residencias de ancianos, estos hechos se acentúan, de manera que en USA la media es de 7 fármacos por residente con el agravante de que las indicaciones de tanto fármaco no parecen muy claras: en un estudio, el 20% de los medicamentos era innecesarios, mientras que el 60% estaban prescritos sin un diagnóstico que los sustentase.

Existen discrepancias en cuanto a los patrones de prescripción en el anciano. Además de tener por regla general varias enfermedades crónicas, que conlleva una mayor necesidad de fármacos, muchas veces se quejan de síntomas vagos y poco definidos. Posiblemente por la tendencia constatada a tratar síntomas por parte de los médicos y por la presión que sobre éstos ejercen los pacientes alentados por expectativas poco razonables acerca del tratamiento con fármacos, aumenta su prescripción, dando cabida a la utilización de medicamentos de cuestionable valor terapéutico. Se debe de añadir la tendencia que muestran los mayores al autoconsumo y la también tendencia a no revisar periódicamente los tratamientos (el 85% del consumo de BZD dura más de 30 días, a pesar de lo limitado de los datos que apoyen su eficacia a largo plazo). Todas estas cuestiones posiblemente influyan sobremanera en que la polifarmacia sea la norma. Y ello es un campo abonado para el desarrollo de las interacciones medicamentosas, las RAM y el incumplimiento.

En cuanto a las RAM, su incidencia es 2-3 veces mayor que en el joven y posiblemente esté subestimada. Parece existir tendencia a comunicar menos las RAM con respecto a los jóvenes, y en no pocas ocasiones son achacadas a

fenómenos del envejecimiento, al que mimetizan. No está claro el papel etiológico de la edad en la génesis de las RAM, aunque varios estudios son concordantes en no asignarle un efecto independiente. Se barajan otros factores como la polifarmacia, que se correlaciona linealmente con el número de RAM, la mayor severidad de las enfermedades y la pluripatología. Además, los fármacos más implicados en RAM son consumidos por los viejos en mayor medida que los jóvenes, y la mayoría de ellos tienen un estrecho margen terapéutico. Quizás por esto, los efectos adversos están habitualmente más relacionados con las dosis que con su idiosincrasia, sugiriendo que el anciano se muestra más propenso a RAM como resultado de alteraciones en su farmacocinética y farmacodinámica.

Se dan diferencias en la cifra de prevalencia de RAM (del 2,6 al 50% en pacientes ingresados y del 1,5 al 44% en ambulatorios) que seguramente reflejan problemas y asimetrías definicionales y en los métodos de vigilancia epidemiológica. En Navarra en el año 1993 las comunicaciones de RAM en población mayor de 60 años supusieron un 31,4% del total comunicadas.

La misma variabilidad puede encontrarse en los datos referentes a las tasas de hospitalización por RAM entre los ancianos: oscilan entre 2,9 y 16,8%. Sí que hay cierta concordancia al señalar los fármacos que se ven con más frecuencia implicados: AINES, IECAS y antihipertensivos en general, digoxina, otros medicamentos cardiovasculares y los psicofármacos. Por otro lado, estos son los grupos más consumidos por los viejos. También se coincide al señalar los factores de riesgo asociados con ingreso hospitalario por RAM: el sexo femenino, avanzada edad, deterioro en la función renal, polifarmacia e historia previa de RAM, que parecen constituir indicadores de subgrupos de población en los que se debe de realizar una estrecha vigilancia y monitorización de los tratamientos.

Otro factor a considerar en torno a las RAM es el incumplimiento que, en ocasiones intenta minimizarlas (incumplimiento inteligente) y en otras es su fuente. Los subgrupos más proclives al incumplimiento son quienes viven solos, toman muchos fármacos o llevan un régimen complicado. Factores asociados pueden ser

la tendencia a explicar menos a los viejos el por qué y el para qué de sus tratamientos, así como a informar menos de cuáles son sus posibles efectos adversos y qué actitud tomar ante ellos.

RAM'S de especial relevancia en geriatría

Los mayores, además de estar expuestos a todas las RAM que afectan a otros grupos de edad, pueden llegar a ser especialmente susceptibles a otras que en jóvenes no tienen demasiada importancia, o bien padecer unas terceras que aunque no son edades específicas, les afectan casi exclusivamente a ellos (caídas, deterioro cognitivo ...). Entre las segundas merecen destacarse:

RAM a AINES: además de las acciones ya comentadas sobre el riñón:

- **Gastropatía:** El viejo parece especialmente proclive a la gastropatía, tanto en su forma asintomática como a ingresos hospitalarios por úlcera sintomática y hemorragia digestiva.
- **Cardiovasculares:** Se han identificado y comunicado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en sujetos añosos tratados con AINES, en los que no se pudo identificar otra explicación satisfactoria para esta enfermedad. De cualquier manera, este posible efecto no ha sido convenientemente evaluado.
- **Neurológicos:** En forma de disfunción cognitiva, con déficit de memoria y de atención, confusión, somnolencia excesiva, alteraciones del comportamiento y delirium. Aunque en principio, los agentes liposolubles atraviesan con más facilidad la barrera hematoencefálica, se deben de considerar, e incluir en el diagnóstico diferencial, a todos los AINES como posibles inductores de estos cuadros.

RAM A ANTICOLINÉRGICOS: Parece haber mayor riesgo entre los viejos, comparativamente con los jóvenes, de desarrollar efectos adversos ante fármacos con propiedades antimuscarínicas.

- A nivel ocular: con las dosis habituales utilizadas por vía oral, los niveles de fármaco que se alcanzan en el ojo son bajos, pero suficientes para empeorar la visión. Con su administración tópica, de manera similar a lo que ocurre con los B-bloqueantes, también se puede producir una absorción significativa, de manera que se han comunicado taquiarritmias y deterioro mental.

- Xerostomía: No valorada en su justa medida en el anciano. Una adecuada salivación es necesaria para las funciones sensoriales y motoras de la boca. Por tanto, su supresión conlleva una disminución del gusto, ya de por sí disminuido por la edad, y un deterioro en la elaboración del bolo alimentario. También aumenta el riesgo de infección oral, especialmente caries e infección periodontal. Asimismo, se ha planteado la hipótesis de que la xerostomía puede estar asociada con un aumento de la colonización de la orofaringe por Gram (-), con los consabidos riesgos en cuanto a neumonías en el individuo frágil.

- Constipación: Agravan el estreñimiento habitual en los viejos, pudiendo llegar a la impactación fecal, seudoobstrucción e ileo paralítico, siendo un elemento más de lo que algunos denominan "cascada de eventos desfavorables".

- SNC: Este grupo de edad se muestra especialmente sensible a los efectos centrales de estos fármacos. De hecho, se especula con que el síndrome anticolinérgico central pudiera ocurrir hasta en un 35% de quienes se ven expuestos a antimuscarínicos. De manera significativa, su presentación, aunque puede ser abrupta en forma de alucinaciones, paranoia y agitación, suele ser sutil, con disminución progresiva en la capacidad para procesar y utilizar la información, pérdida de memoria, alteraciones en la concentración y grados leves de confusión. A diferencia del joven, en el que la aparición de los efectos tras la administración de atropina lleva un orden predecible, entre los viejos no es así, por lo que estos

efectos centrales pueden aparecer antes de que sean evidentes las acciones periféricas.

En conjunto, cualquier síntoma que aparezca tras iniciar un tratamiento con fármacos que tengan propiedades anticolinérgicas, debe de ser sospechoso de efecto adverso y evaluado como tal.

Entre las RAM que alcanzan una mayor notoriedad en la tercera edad por su frecuencia y especial significado, podemos citar la hipotensión ortostática, las caídas, las reacciones extrapiramidales, el delirium, la demencia y el exceso de incapacidad.

Cuadros clínicos potencialmente debidos a RAM

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA (HO): Su prevalencia es elevada y se incrementa conforme lo hace la edad: 20% en mayores de 65 años y 30% a los 75. Su asociación con HTA no es casual: el 80% se produce en hipertensos, aunque ancianos normotensos pueden presentarla tras sufrir una depleción de volumen por diuréticos. Su importancia estriba en su asociación con síncope y caídas; también parece estar relacionada con un incremento de mortalidad en un plazo dado. Además de la HTA, sus mayores determinantes son las enfermedades crónicas y la medicación. Su sustrato fisiológico reside en una disminución de la respuesta cronotrópica, mediada por barorreceptores ante estímulos hipotensores, en una disminución de la respuesta cardiaca a las catecolaminas y en una disminución de la relajación diastólica ventricular que, al dificultar el llenado diastólico, hace resultar más peligrosa cualquier reducción en la precarga.

La HTA, por su parte, además de alterar aún más la sensibilidad de los barorreceptores y de disminuir la distensibilidad ventricular, eleva el umbral de autorregulación cerebral, aumentando el riesgo de isquemia tras la hipotensión. En este terreno, cualquier fármaco que sea capaz de interferir en la actividad autonómica, producir una depleción de volumen o disminuir la precarga y/o bloquear la capacidad cronotrópica del corazón, va a poder contar con la HO entre

sus efectos adversos. Por ello, cualquier persona de edad que se queje de mareo, inestabilidad, debilidad o sudoración postprandial, síncope o presíncope, debe de ser sospechoso de presentar HO y, si se confirma este diagnóstico, es preciso revisar su historia farmacológica en busca de los fármacos más comúnmente implicados en este fenómeno. (tabla IV). Por último, es reseñable el hecho de que la HO es a menudo el efecto que limita la utilización de antidepresivos tricíclicos, con la particularidad de que no hay relación entre niveles plasmáticos y HO, por lo que ante su aparición, más que disminuir las dosis, es preciso cambiar de fármaco. La imipramina es la que más HO produce.

Caídas: Cada año, un tercio de los mayores que viven en la comunidad, caen. La tasa de caídas entre los institucionalizados es aún más alta: 50% aproximadamente. Las caídas suponen una fuente no despreciable de morbimortalidad: el 70% de las muertes por esta causa ocurren en los viejos y una cuarta parte de quienes caen sufren alguna lesión física, además de un 5% que sufren fractura de cadera. A su vez, la cuarta parte de quienes presenten este tipo de fractura, fallecen en el plazo de un año y la mitad empeora en su estado funcional. Otra secuela de las caídas, a la que cada vez se presta más atención, es el "miedo a caer", que supone una restricción en las actividades habituales, aislamiento social, depresión e institucionalización. Hay personas que tan sólo se caen una vez en su vida, pero otras, los denominados caedores de repetición, muestra propensión a caer en múltiples ocasiones. Y aunque la tasa de fracturas de cadera no es diferente en ambos grupos, los "caedores de repetición" muestran peores resultados evolutivos en cuanto a discapacidad progresiva, mayor utilización de recursos socio sanitarios, y mortalidad.

Ello posiblemente signifique que las caídas de repetición son un indicio externo de mala salud y de mala capacidad de rendimiento. De hecho, algunos autores han centrado su interés en este grupo de sujetos como modelo de fragilidad.

En la génesis de las caídas se consideran unos factores extrínsecos (ambientales y del entorno físico) y otros intrínsecos. Estos últimos se subdividen a su vez en

sincopales y no sincopales. Entre los no sincopales se encuentran los fármacos (tabla I). Es un dato constante en los estudios descriptivos que los caedores tomen un elevado número de fármacos. Sin embargo, en estudios comparativos caso control, la significación de este hecho queda menos clara, por lo que no es fácil asignarles un papel central como precipitantes de las caídas. No obstante, existe consenso, apoyado en estudios de intervención, en que los fármacos contribuyen a este fenómeno, y se especula con los siguientes mecanismos:

- Sedación: Algunos fármacos disminuyen el tiempo de reacción y la vigilancia ante peligros. De hecho, las BZD de vida media larga y los antidepresivos han mostrado, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, su asociación significativa con caídas y en algún análisis multivariante, se han comportado como factores independientes de riesgo.

- Disminución de la estabilidad postural.

- Otras causas: lesión vestibular, hipoglucemia, neuropatía periférica o autonómica.

BENZODIAZEPINAS y ANTICOLINERGICOS

ANTIDEPRESIVOS

NEUROLEPTICOS

ALFA-BETA BLOQUEANTES

DIURETICOS

ANTIHIPERTENSIVOS

ANTIPARKINSONIANOS

NITRATOS

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

TABLA I: FÁRMACOS IMPLICADOS EN HO Y CAIDAS

Por lo que se conoce hasta ahora, se puede concluir que, al menos en el grupo de frágiles, se debe de ser especialmente cauto a la hora de prescribir BZD de vida media larga, antidepresivos con acciones centrales potentes (amitriptilina, imipramina y mianserina) y en general psicofármacos que afecten al rendimiento sicomotor. Y si es necesaria su utilización, buscar la dosis más baja posible, con vigilancia de sus efectos adversos.

Efectos extrapiramidales: su incidencia es mayor entre los ancianos que en la población general.

- Párkinson inducido por fármacos: La depleción relativa de dopamina en el estriado parece ser la responsable de la aparición diferencial con el joven. No está claramente establecido si los sujetos que presentan este cuadro son portadores de un "párkinson subclínico", aunque el seguimiento posterior de los afectados así parece confirmarlo. Hasta un 50% de los mayores tratados con neurolépticos pueden presentarlo y, en las series clínicas, no hay diferencia en su sintomatología con el parkinson idiopático. Los pacientes con demencia parecen especialmente susceptibles. Además de los ya mencionados neurolépticos, que son la causa más frecuente también otros fármacos son capaces de producirlo. No se ha demostrado un claro efecto beneficioso en cuanto a su prevención con la asociación de antiparkinsonianos, añadiendo mayor riesgo de efectos adversos.

- Disquinesia tardía: La incidencia en sujetos tratados con neurolépticos que se ha comunicado es hasta de un 40%, con mayor frecuencia en mujeres. No parece que ningún neuroléptico en particular se asocie con una incidencia menor y pueden aparecer tras la supresión del fármaco (disquinesias por supresión). La remisión espontánea de los síntomas ocurre con menor frecuencia en este grupo de edad y la detección precoz, seguida de disminución de la dosis o retirada del fármaco es el elemento más favorecedor de esa remisión.

- Acatisia: También asociada con neurolépticos y, para algunos, su más frecuente reacción extrapiramidal. Un problema adicional que plantea es la dificultad diagnóstica que presenta, dado que su aparición en un sujeto demente, confuso o afásico, puede hacer pensar en un empeoramiento de su patología de base e inducir a un perjudicial incremento en la dosis de neuroléptico.

Delirium: Síndrome cerebral orgánico que, en función de las características de la población estudiada, se presenta entre un 15 y un 80% de los sujetos mayores ingresados, siendo la presencia previa de demencia un factor de riesgo. Su aparición conlleva una mayor mortalidad y una prolongación en la estancia hospitalaria. La etiología del delirium es habitualmente multifactorial y en ella están frecuentemente implicados los fármacos: se consideran su principal factor en el 16% de los casos con un 27% adicional en los que aparecen como factor añadido. Es más, los anticolinérgicos constituyen su principal causa única. Aunque prácticamente todos los fármacos pueden precipitar un episodio de delirium, hay ciertos grupos que lo hacen con especial particularidad. El no reconocimiento del papel de los medicamentos en la génesis de este síndrome puede llevar al fenómeno de "fármaco sobre fármaco": utilizar uno (generalmente BZD) potencialmente productor de delirium, para tratar algún síntoma, como la agitación o alteraciones del ritmo sueño-vigilia, de un paciente con este cuadro, quizás a su vez producido por otro fármaco.

La interrupción brusca de algunos preparados que contengan: alcohol, mórnicos, BZD, barbitúricos entre otros también puede provocar delirium, así como confundirse con él la reacción paradójica a las BZD. Por todo ello, después de identificar esta entidad, resulta obligado tener presente que los medicamentos que el individuo toma o ha tomado pueden ser al menos parte de su etiología.

Demencia: Ya se ha comentado como, algunos fármacos, pueden provocar deterioro cognitivo y como éste se suele presentar de manera insidiosa y solapada. La perpetuación de este deterioro puede a su vez llevar a una situación "crónica" que imite a una demencia. De la misma manera, puede agravar una

demencia ya establecida, con el riesgo de asumir que ese agravamiento corresponde a la propia evolución de la demencia.

En los interminables listados etiológicos de esta entidad aparecen de manera constante los fármacos. Más interesante es su aparición entre las causas tratables o demencias reversibles, en las que constituyen la etiología más frecuente. En la evaluación de 308 sujetos sospechosos de tener demencia, Larson observó que 35 presentaban RAM que afectaba a su rendimiento cognitivo y que la posibilidad de padecer este efecto se incrementaba al aumentar el número de medicamentos consumidos, independientemente de cuáles fueran éstas.

Puede que no sea la sedación, sino las alteraciones cognitivas, el efecto resultante de la utilización de las BZD de vida media larga. Se ha mostrado cómo una dosis de este tipo de fármacos provoca una limitación en la función sicomotora al día siguiente en los viejos y también cómo, tras un periodo de administración, este efecto persiste hasta 15 días tras su supresión. Por ello, es necesario en la evaluación de todo sujeto con deterioro cognitivo la obtención de una adecuada historia farmacológica. Algo similar se puede decir cuando nos encontramos con un demente que empeora a una tasa no habitual: sus medicamentos pueden ser los responsables. De esta última cuestión surge el tema del "Exceso de incapacidad". La capacidad funcional, referida como la habilidad de una persona para llevar a cabo tareas de autocuidado y relacionales, es un parámetro de predicción de supervivencia y de consumo de recursos sanitarios y sociales, además de guardar estrecha relación con el sentimiento de bienestar. En lo expuesto, se ha ido perfilando como los fármacos pueden empeorar este rendimiento funcional (mediado por caídas, HO, agravamiento de una demencia, reacciones extrapiramidales, etc.), por lo que es un parámetro más a valorar en la evaluación de los viejos con los fármacos en el punto de mira en cuanto a posibles agentes productores. (11)

3.2 Problemas más frecuentes y Farmacocinética del paciente anciano

No existe ningún límite preciso entre la edad adulta y la vejez y, de hecho, son muchas las críticas que se han hecho a los intentos de encasillar en un mismo grupo de edad a aquellas personas que, una vez alcanzado el período de la madurez tanto física como emocional, mental y productiva, comienzan a ingresar lentamente en un período de menor productividad y de progresivo deterioro en las funciones generales del organismo. La mayoría de las clasificaciones aceptan como límite superior de la edad madura y comienzo de la vejez los 65 años de edad (algo muy similar a lo que la mayoría de las legislaciones en el mundo occidental establece como tiempo o edad de retiro, aunque cada vez es mayor la tendencia a elevar esta edad a los 68 ó 70 años). De acuerdo con una de las clasificaciones más aceptadas se hablaría de ancianos jóvenes entre los 65 y los 74 años de edad, ancianos intermedios entre los 75 y los 84 años y viejos por encima de 85 años. Sin embargo, es en realidad poco lo que una clasificación como ésta se correlaciona con el estado de los pacientes después de sobrepasado el límite impreciso en el que empieza a dejarse atrás la madurez y se empieza a envejecer.

El proceso de envejecimiento no guarda correlación exacta con la marcha del tiempo. Dicho proceso, no es otra cosa que la serie de cambios moleculares, celulares, tisulares y orgánicos relacionados con la edad y se presenta en los individuos que se empiezan a acercar al límite máximo de duración de la vida (límite que se encuentra genéticamente determinado para cada especie y que para el ser humano estaría aproximadamente situado hacia los 110 años de edad, aunque obviamente en las condiciones actuales de desarrollo científico técnico dicho límite se alcanza pocas veces debido a la presencia de enfermedades, alteraciones nutricionales, traumatismos repetidos etc.).

Existen personas con existencias fructíferas y saludables después del pretendido límite de los 65 años y también personas prematuramente envejecidas como consecuencia de los efectos deletéreos que sobre moléculas, células, tejidos y

órganos tienen diversas enfermedades. No se debe confundir muy fácilmente las alteraciones acumulativas secundarias a enfermedades crónicas con los fenómenos exclusivamente debidos al proceso de envejecimiento. Esto es consecuencia de que ambos fenómenos marchan a la par: a medida que pasa el tiempo mayores son los efectos del reloj biológico y mayores son también los efectos acumulativos de los impactos a veces mínimos pero continuos de ciertas enfermedades sobre esas mismas células, órganos y tejidos.

Para poner un ejemplo, no es lo mismo un diabético de 80 años quien sufre diabetes desde los 40, que un paciente de 80 años que sufre diabetes desde hace 5. Con toda seguridad el primer paciente se verá y estará más envejecido como consecuencia del impacto continuo de la enfermedad durante los últimos 40 años, más los efectos del reloj biológico, mientras que el segundo paciente a pesar de haber sufrido los mismos efectos del reloj biológico habrá acumulado menos impactos de la diabetes en los 5 años que hace que la sufre. Otra serie de factores como la dieta, el ejercicio, el cigarrillo, el estrés o la paz interior van a influir también de manera definitiva sobre lo que en conjunto conocemos como proceso de envejecimiento pero que, deberíamos diferenciar claramente en cuanto a si se debe en realidad al envejecimiento o si se debe a procesos patológicos mal manejados.

El envejecimiento no es pues una enfermedad, es un proceso biológico natural genéticamente codificado y hasta donde sabemos imposible de detener. Enfermedades antaño calificadas de seniles, como la demencia senil, en realidad lo único que tienen de seniles es el hecho de aparecer a esa edad, igual que si dijéramos diabetes juvenil o neumonía del adulto. Antes se atribuía la demencia senil al proceso fisiológico natural de envejecimiento, pero en la actualidad sabemos que ese tipo de demencia en realidad se debe a un proceso patológico con una historia natural precisa asociada al impacto permanente sobre las neuronas cerebrales de enfermedades vasculares, enfermedades metabólicas o incluso virus lentos o priones.

Estas circunstancias que harían de la pretendida demencia senil un proceso patológico completamente prevenible si contáramos con los mecanismos para disminuir desde edades tempranas el impacto de la enfermedad vascular, las enfermedades metabólicas o los virus lentos sobre las células del cerebro. Igualmente hay otras enfermedades que antes se creían reflejo ineludible de la edad, como la insuficiencia cardíaca, el enfisema, la aterosclerosis, la osteoartritis, la osteoporosis, la sordera, la pérdida de la agudeza visual, enfermedades todas que en la actualidad se sabe no son producto del envejecimiento, sino producto del impacto continuo a lo largo de los años, de diversas enfermedades crónicas con efectos acumulativos sobre órganos blanco y por lo tanto enfermedades también completamente prevenibles.

Los profesionales de la salud deben monitorear y conocer adecuadamente la fisiología, la fisiopatología, la farmacocinética y la farmacodinamia en los pacientes de edad avanzada, para asegurar a este grupo de pacientes una farmacoterapia adecuada no solo desde el punto de vista técnico y científico, sino también desde el punto de vista ético.

Los cambios fisiológicos que acompañan el envejecimiento afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Los efectos de los cambios relacionados con la edad sobre la farmacocinética son variables y difíciles de predecir debido a que pueden deberse sólo a la edad o a la combinación entre edad, enfermedades acumuladas y circunstancias del medio ambiente a veces impredecibles. Para ejemplo, no es lo mismo la farmacocinética de un medicamento como un antibiótico de tipo aminoglucósido en un paciente de 80 años de edad sin compromiso evidente de la función renal y que vive a 1.800 metros sobre el nivel del mar, que la de un paciente con los mismos 80 años, diabético, con compromiso leve de la función renal y que ha sido trasladado recientemente a un sitio mucho más cálido a nivel del mar en donde su volemia y su tasa de filtración glomerular se han visto seriamente alteradas y no han tenido aún tiempo de adaptarse.

En este segundo caso puede presentarse más fácilmente toxicidad renal por el antibiótico elegido como consecuencia de la combinación entre factores relacionados con la edad (80 años), con enfermedades con efectos acumulativos (diabetes mellitus y su impacto sobre el riñón) y por el medio (aumento de la temperatura y aumento de las pérdidas hídricas insensibles).

En esta época el nuevo paradigma de la medicina ha sido el de dar respuesta, tanto en diagnóstico como en terapéutica, a las preguntas planteadas por el estado de salud de los pacientes con base en evidencias obtenidas de trabajos científicos cuyo grado de recomendación pueda ser definido de manera precisa.

Este paradigma, denominado Medicina Basada en Evidencia, a pesar de su indudable valor en el diagnóstico y el tratamiento y en la selección de medicamentos y en la evaluación de estrategias de seguimiento en los pacientes en general, no resulta aplicable en los pacientes de edad avanzada. Son varios los problemas de los pacientes de edad avanzada con respecto a la Medicina basada en la evidencia. Para empezar, por lo general no son incluidos en los estudios de fármacos y cuando se incluyen ancianos en dichos estudios son ancianos jóvenes completamente saludables. Es por ello que los resultados sobre estudios de fármacos a gran escala, a largo plazo, aleatorizados, en la mayoría de los casos no son aplicables a los pacientes de edad avanzada que tienen múltiples enfermedades y que están tomando varios medicamentos a la vez. Ante este problema con la evidencia lo más razonable es considerar al paciente de edad avanzada desde el punto de vista individual, evaluar sus condiciones fisiológicas generales de hidratación, nutrición, gasto cardíaco etc. , y tratar de definir de qué manera su estado podría afectar la farmacocinética de un medicamento determinado. (15)

Farmacocinética en la edad avanzada.

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento alterándose la respuesta a los fármacos prescritos.

Como un concepto general puede afirmarse que los problemas farmacoterapéuticos originados ocurren en general porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos (dosaje excesivo). Por ende y como una regla general las dosis usuales de los fármacos deben ser reducidas para evitar sobredosis y efectos adversos. Los ancianos poseen un tamaño corporal menor que la población general, y los órganos fundamentales para la biotransformación y eliminación de los fármacos se encuentran en una relativa insuficiencia.

Alteraciones de la farmacocinética en los ancianos

Absorción

Con respecto a la absorción son varias las alteraciones en las personas de edad avanzada que pueden limitar de alguna manera o alterar la absorción de los medicamentos. Estos cambios fisiológicos incluyen disminución en la superficie de absorción, disminución del flujo sanguíneo esplácnico, aumento del pH gástrico y alteración de la motilidad digestiva

La absorción gastrointestinal de los fármacos puede modificarse con la edad, de acuerdo con los siguientes fenómenos:

a) La secreción basal, la acidez y la máxima secreción de jugo gástrico disminuyen con la edad. Con frecuencia existe hipotrofia o atrofia de la mucosa gástrica. Como consecuencia el pH del contenido gástrico aumenta y ello dificulta la absorción de fármacos ácidos débiles y la solubilidad de otros. Un pH más alcalino acelera el tiempo de vaciamiento gástrico dificultando la absorción de los ácidos débiles e incrementando la absorción de bases débiles ya que llegan más

rápidamente al intestino delgado donde se absorben. La aclorhidria también puede dificultar la absorción por razones similares.

b) Fármacos que modifican la motilidad gastrointestinal como los opiáceos, los anticolinérgicos o los antidepresivos tricíclicos, dificultan la absorción en una forma más importante en ancianos que en los jóvenes.

c) La absorción de calcio, hierro, tiamina, vitamina B12 disminuyen con la edad, coincidiendo con la disminución de la actividad de los procesos de transporte activo.

d) Biodisponibilidad: los fármacos como lidocaína, propranolol o labetalol que poseen un alto índice de metabolización en el primer paso por el hígado exhiben una mayor biodisponibilidad en ancianos que en jóvenes, debido a la relativa insuficiencia hepática.

En general, sin embargo, no existen grandes o muy importantes diferencias en la absorción entre jóvenes y ancianos. Se incrementa sin embargo la variabilidad interindividual en la absorción de los medicamentos. (9)

Sin embargo, a pesar de la aparente importancia de estas alteraciones, son pocos los cambios que realmente se presentan en las personas de edad avanzada con respecto a la absorción de los medicamentos, circunstancias que no implican que no debemos tener en cuenta posibles problemas relacionados con la absorción de fármacos en este grupo de pacientes.

Distribución

Son varios los cambios fisiológicos en las personas de edad avanzada que implican alteración en la distribución de los fármacos, en especial la disminución del agua corporal total, la disminución de la masa corporal magra y el incremento de la grasa corporal total. Esto haría que los fármacos que se distribuyen en los líquidos corporales tuvieran una concentración mucho más elevada en los

pacientes de edad avanzada y a su vez haría que los fármacos liposolubles tuvieran una vida media más prolongada en estos pacientes.

Entre los fármacos cuyo volumen de distribución se encuentra disminuido, es decir: los niveles del fármaco tienden a ser más altos, se encuentran la cimetidina, la digoxina, el etanol, la gentamicina, la meperidina, la fenitoína, la quinina y la teofilina. Entre los medicamentos en los que, en las personas de edad avanzada, se presenta aumento en el volumen de distribución, es decir: los niveles del fármaco tienden a ser más bajos como consecuencia de las alteraciones relacionadas con la edad, se encuentran el acetaminofén, el diazepam, el oxacepam, el prazosin, los salicilatos, el tiopental y la tolbutamida.

Hay otros cambios fisiológicos en las personas de edad avanzada que también tienden a alterar la distribución de fármacos. Dichos cambios son la disminución en la concentración de albúmina sérica y la alteración de la unión de los fármacos a proteínas. Esto tiene importancia desde el punto de vista de la farmacocinética en cuanto a que puede aumentar la fracción libre en el plasma de algunos fármacos que tienen gran afinidad por las proteínas. La alteración en la albúmina puede deberse en muchos casos a desnutrición, circunstancia que está presente hasta en el 20% de los ancianos hospitalizados. La hipoalbuminemia incrementa los niveles libres de fármacos altamente unidos a proteínas como la quinidina, el coumandin, la rifampicina y el propranolol. (15)

La composición orgánica es un factor muy importante en la distribución de los fármacos. La cantidad total de agua corporal disminuye en los ancianos: 61% del peso corporal en jóvenes, 53% en ancianos. La masa corporal magra también disminuye 19% del peso corporal en jóvenes y 12% en ancianos. La grasa o lípidos corporales por el contrario se incrementa: 26-33% en mujeres, 18-20% en hombres del peso corporal en jóvenes; 38-45% mujeres, 36-38% en hombres ancianos. Se presume que las drogas hidrofílicas que se distribuyen en la masa acuosa o en la masa magra corporal principalmente, exhibirán mayor concentración en ancianos, que en jóvenes. El volumen de distribución de una

droga hidrosoluble es menor en el anciano con una mayor concentración plasmática.

Esto se observa por ejemplo con el alcohol, digoxina, cimetidina por lo que las dosis por Kg de peso deben reducirse. De la misma manera, drogas altamente lipofílicas como el tiopental tienen un mayor volumen de distribución en personas ancianas por la mayor cantidad de grasa corporal. Los transportadores plasmáticos sufren también algunos cambios en personas de edad avanzada. Por ejemplo la albúmina que actúa como transportador de fármacos ácidos débiles, disminuye su concentración en los ancianos: 4,7 g/100 ml en jóvenes y 3.8 g/100ml en ancianos.

La glicoproteína ácida α_1 , por el contrario tiende a aumentar en ancianos. Así, los fármacos ácidos débiles se unen a albúmina y como está disminuida en el plasma aumenta la fracción libre que es la farmacológicamente activa con la posibilidad de mayores efectos. Lo contrario ocurriría con bases débiles (lidocaína por ejemplo) que disminuiría la fracción libre. Por ejemplo: la concentración de droga libre naproxeno en ancianos es el doble que en jóvenes (ácido débil), lo mismo pasa con otros ácidos débiles pero en menor proporción con un 50% de incremento de droga libre: acetazolamida, ácido valproico, diflunizal, salicilatos, warfarina, difenilhidantoína y fenilbutazona. Algunas drogas como la fenitoína por ejemplo requieren el dosaje plasmático para una mayor seguridad en la dosificación.

Cambios en la perfusión hística: con el envejecimiento se observa también una disminución del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, lo que puede traer una disminución en los flujos sanguíneos regionales, ello puede ocasionar importantes repercusiones en la absorción, distribución y los efectos farmacológicos de las drogas. Debe tenerse en cuenta la especial situación de los flujos sanguíneos de los riñones, hígado, cerebro, pulmones, corazón, etc. (9)

Biotransformación.

Son varios los cambios fisiológicos de las personas de edad avanzada que se relacionan de manera directa con una alteración en el metabolismo de ciertos fármacos. Dichos cambios incluyen reducción de la masa hepática, disminución del flujo sanguíneo hepático, y disminución del metabolismo de fase I. Estos cambios ayudan a que disminuya el metabolismo del primer paso de muchos fármacos y a que disminuya la tasa de biotransformación de otros. Entre los medicamentos con metabolismo hepático prolongado que se prescriben comúnmente a personas de edad avanzada y con los cuales debe tenerse sumo cuidado por el riesgo de toxicidad debida a la disminución del metabolismo hepático se encuentran el acetaminofén, la amitriptilina, los barbitúricos, el diazepam, la difenhidramina, el flurazepam, el ibuprofeno, el labetalol, la lidocaína, la meperidina, la nortriptilina, la fenitoina, el prazosin, el propranolol, la quinidina, los salicilatos, la teofilina, la tolbutamida y la warfarina. (15)

En general puede afirmarse que el metabolismo hepático disminuye con la edad, los cambios ocurren sobre todo en fase I del metabolismo, es decir que se hallan disminuidas principalmente las oxidaciones, y más o menos preservadas las glucuronoconjugaciones. Esto puede plantear problemas en ancianos con la utilización de diferentes medicamentos como por ejemplo ansiolíticos o hipnóticos. La mayoría de las benzodiazepinas (BZ) deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, en fase I de la biotransformación) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II de la biotransformación). Los metabolitos oxidados pueden ser activos y ligarse o unirse al receptor de BZ (aunque en general poseen menos actividad que la droga madre). Los metabolitos glucuronoconjugados son inactivos y se excretan con facilidad.

Los ancianos tienen disminuidos: la masa hepática, el flujo hepático y las oxidaciones. Esto hace que la fase I se demore y se acumulen fármaco activo y metabolitos activos, produciendo un efecto de sobredosis y posible incremento de

los efectos adversos. La glucuronación, sulfatación y acetilación no estarían tan afectadas en ancianos (fase II, de la biotransformación).

En pacientes con cirrosis, enfermedad hepática avanzada o en ancianos no se afecta significativamente la actividad enzimática conjugativa. En estos casos especiales se puede administrar oxazepam, temazepam o lorazepam, los cuales son metabolizados exclusivamente por conjugación, teniendo especial cuidado con el lorazepam, sobre todo en ancianos por la alta incidencia de amnesia y confusión mental que produce.

Se puede decir que las BZD de acción intermedia y prolongada son más susceptibles de acumulación y son las que necesitan mayores ajustes de las dosis y/o intervalos entre las mismas en hepáticos y ancianos. Según estudios recientes, las dosis de benzodiazepinas se deberían reducir a la mitad en ancianos (Martindale, 1993), tratando de evitar la vía intravenosa por la posibilidad de producir apneas.

Los efectos metabólicos pueden atribuirse a uno o más de los siguientes factores:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana celular del hepatocito al pasaje de moléculas.
- Alteraciones en la concentración de enzimas o hemoproteínas celulares.
- Disminución de la concentración del citocromo P450 y del sistema de NADPH.
- Disminución de la citocromo P450 reductasa.

También se ha observado una menor tasa metabólica con los siguientes fármacos: Imipramina y antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, meperidina, fenilbutazona, propranolol, quinidina, teofilina y tolbutamida. Como mencionáramos, la disminución del metabolismo puede ser la consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático en el anciano é hipotrofia de la masa hepática.

La cimetidina, es un agente antiulceroso capaz de producir disminución del flujo sanguíneo hepático e inhibición de las oxidasas de función mixta. Lo mismo puede ocurrir con otros fármacos inhibidores enzimáticos como eritromicina, cloramfenicol, etc, que administradas conjuntamente con fármacos que se metabolizan por oxidación (teofilina, fenitoína, benzodiazepinas, propranolol, etc) pueden desencadenar una interacción peligrosa por acumulación del fármaco. (9)

Eliminación

En los pacientes de edad avanzada ocurren alteraciones que pueden interferir con la eliminación de los fármacos. La excreción renal declina también con la edad. El clearance de creatinina puede reducirse hasta en un 50% a los 80 años (comparado con jóvenes de 25-30 años). Por supuesto existe una gran variación interindividual. Entre los 20-40 años el aclaramiento de creatinina es de 140 ml/min. De 40-55 años es de 127 ml/min. De 65 a 75 es de 110 ml/min y de 75 a 85 es de 95 ml/min. La excreción de los fármacos afecta en forma similar, la filtración glomerular y las funciones excretoras tubulares se afectan por igual. Esto puede resultar en un claro incremento de la vida media de las drogas, tendencia a acumulación y producción de efectos tóxicos. Fácilmente de observar con digoxina por ejemplo, que se elimina por riñón.

Particularmente los siguientes fármacos disminuyen su eliminación renal en ancianos: Aminoglucósidos, ampicilina, cefalosporinas, doxiciclina, sulfonamidas, tetraciclinas. Tiazidas, furosemida y triamtirene. Atenolol, digoxina. Fenobarbital, amantadina, cloropropamida. (9)

Dichas alteraciones tienen que ver fundamentalmente con disminución del flujo plasmático renal, disminución de la tasa de filtración glomerular y disminución de la función de la secreción tubular. Estos cambios llevan a disminución de la eliminación renal de fármacos y de sus metabolitos, a que exista una importante variación individual en las dosis que un paciente determinado puede tolerar a que exista también variación individual y en el margen terapéutico para ciertos medicamentos.

En el paciente mayor de 70 años los cambios relacionados con la edad en lo que respecta a la función renal son básicamente los siguientes:

- Disminución de un 30% en la tasa de filtración glomerular
- Disminución de un 20 a 30% en la capacidad de concentración renal
- Disminución en la capacidad de dilución
- Disminución en la percepción de sed
- Disminución en un 20% en la formación de amonio
- Disminución de la liberación de renina
- Disminución del flujo plasmático renal en un 30%

La depuración de creatinina disminuye en un 50% de los 25 a 85 años de edad a pesar de que la creatinina sérica siga siendo de 1 mg/dL. La fórmula de Cockcroft-Gault lo muestra claramente:

Depuración de creatinina = $(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso} \times 0,85 \text{ en mujeres} / 72 \times \text{Creatinina}$

Los ejemplos de fármacos con eliminación renal disminuida en los ancianos y por tanto con potencial toxicidad son muchos. Los más importantes son la amantadina, la ampicilina, el atenolol, la ceftriazona, la cefradina, la cimetidina, la digoxina, la doxiciclina, la furosemida, la gentamicina, la hidroclorotiazida, la canamizina, el litio, el pancuronio, la penicilina, el fenobarbital, la procainamida, la ranitidina, el sotalol y el triantireno.

Sensibilidad tisular

En este contexto, sensibilidad tisular podría entenderse como la capacidad que tiene un fármaco de actuar directamente sobre los tejidos a los que está destinado. De alguna manera este concepto es afín al término farmacodinamia tan empleado en farmacología. De la misma manera que la farmacocinética se refiere a los movimientos y cambios que experimenta un fármaco en su trayecto a través del organismo, (desde el sitio de entrada hasta el sitio de salida después de haber pasado por el tejido o célula al que estaba destinado), la farmacodinamia se

refiere específicamente a la interacción que tiene el fármaco dicho tejido o dicha célula

En las personas de edad avanzada se presentan diversos cambios como consecuencia del proceso normal de envejecimiento, cambios por completo fisiológicos, que de todas maneras podrían alterar la sensibilidad tisular al efecto del fármaco. Tales cambios incluyen alteraciones en el número de receptores celulares, en la afinidad que tienen los receptores por los fármacos, en la función de los segundos mensajeros de esos receptores o alteraciones en la respuesta celular y nuclear a los efectos de esos segundos mensajeros e incluso de terceros mensajeros. Como consecuencia de dichas alteraciones, los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles o menos sensibles a una determinada medicación sin que sea posible determinar de manera precisa y para cada caso cual será la sensibilidad de un paciente determinado a un fármaco específico. De allí la extrema cautela que deba tenerse siempre con todos los pacientes de edad avanzada al formular cualquier medicamento nuevo para ellos o nuevo en el mercado. {15}

Estado nutricional y efectos de los fármacos

Con frecuencia el estado nutricional de los ancianos no es óptimo. Los mismos puede padecer deshidratación, un déficit proteico, o hipoproteïnemia, puede afectar la síntesis proteica, la síntesis de enzimas y por ende la metabolización, el transporte plasmático y la excreción. El hábito de fumar, la nicotina, incrementa la inducción de enzimas microsomaes hepáticas. Se induce así el metabolismo de algunos fármacos como la teofilina. {9}

Es por varios motivos que se debe de tratar la farmacocinética y problemas del anciano con cuidado:

– El primero es el siguiente: Si las actividades habituales del farmacéutico en el hospital, y en otros niveles asistenciales, se organizan independientemente del tipo de pacientes al que se atiende, es decir, si descuidamos orientar las actividades y los procesos en los que estas están formando parte, hacia las personas mayores, podemos perjudicar más que beneficiar a las mismas con nuestro comportamiento.

– El segundo es que el farmacéutico necesita tener habilidades y conocimientos complementarios que le permitan utilizar los propios de la especialidad en el contexto adecuado.

– El tercero es que el farmacéutico debe integrarse en equipos de trabajo en los que los objetivos de atención no siempre son sólo para “curar” sino que incluyen también prevenir la dependencia o lo que es lo mismo potenciar la capacidad funcional, es decir, la autonomía.

En el niño prematuro, la madurez de los distintos órganos es diferente y por tanto la respuesta a los tratamientos es muy variable. En este caso todo el mundo entiende que los tratamientos deben de ser individualizados. Se deben de seleccionar y dosificar con gran rigor los medicamentos a utilizar y la administración depende de una persona responsable, preferentemente de un profesional. En el individuo anciano ocurre un proceso parecido; en este caso la diferencia inter e intraindividual no se debe al estado de maduración de los órganos sino que la diferencia se debe al distinto grado de envejecimiento.

El envejecimiento, en general, conlleva unos cambios importantes tanto físicos como socioeconómicos. Algunas de estas modificaciones van a variar la respuesta a los medicamentos: modificaciones en la composición corporal, disminución de la función renal, etc. Este proceso, el del envejecimiento, no se desarrolla ni de la misma manera ni a la misma velocidad en las distintas personas lo que hace difícil predecir, sin valorar, el momento en que se encuentra. Sin embargo, y por distintas razones, (como son la demanda de prescripción, la dificultad en el diagnóstico, etc.), la selección de medicamentos y su dosificación no es tan

cuidadosa como en el niño prematuro, dejando además en muchas ocasiones la administración en sus manos, aún sin saber si esa persona mayor está o no capacitada para hacerlo. El seguimiento no es ni mucho menos tan estricto. Se pueden enumerar muchos aspectos biológicos que, de una forma u otra, podrían dar lugar a modificaciones en la respuesta del organismo anciano a los medicamentos, lo cual se produce conforme avanza el envejecimiento. (12)

En conjunto, las alteraciones que se van a producir con el envejecimiento van a condicionar, en general, una prolongación de la vida media de los fármacos. De acuerdo con lo comentado al inicio sobre el grupo de ancianos frágiles, las alteraciones en los diversos determinantes de los procesos de distribución y aclaramiento de los fármacos van a ser más profundas entre éstos por lo que, se debe de ser especialmente meticuloso a la hora de la prescripción, contemplando siempre la posible necesidad de una reducción en la posología de aquellos fármacos que, por sus peculiaridades farmacocinéticas, van a poder verse afectados en mayor medida por estas alteraciones.

En la tabla II se pretenden recoger las modificaciones a realizar en la posología de fármacos de frecuente utilización.

ÓRGANO	ALTERACIONES CON LA EDAD	CONSECUENCIAS CLÍNICAS
A. Digestivo	Elevación pH gástrico Disminución de motilidad, transporte activo y flujo sanguíneo.	No evidencia de alteraciones significativas en la tasa de absorción. No datos suficientes con preparados de liberación retardada.
Vol. Extracelular y S. Muscular	Disminución albúmina.	Sin relevancia en cuanto a ajuste de dosis. Repercusiones en cuanto a toxicidad (ver texto).
	Disminución de agua corporal y masa magra*	Con fármacos Hidrofilicos, prudencia en dosis de carga. Con lipofílicos, mayor volumen de distribución.
Hígado	Disminución de masa y flujo hepático **	Disminución global del metabolismo hepático. Aumento de disponibilidad en fármacos de alta extracción.
	Fenómeno de inducción enzimática.	Considerarlo con rifampicina y cimetidina.
Riñón	Disminución del filtrado glomerular y flujo renal. ***	Ajuste posológico en función del aclaramiento de creatinina.
	Mal manejo de sobrecargas y deplecciones de volumen.	Unido al deterioro en la respuesta de la sed, tendencia a la depleción de volumen: Vigilancia de la función renal en pacientes que toman diuréticos.
	Dependencia del filtrado glomerular y flujo renal de las prostaglandinas	Posibilidad de deterioro de la función renal con AINES, así como hiponatremia, hipopotasemia y antagonismo de los antihipertensivos vigilancia de la función renal, tensión arterial y peso.

TABLA II *: El agua corporal total es, a los 70 años, un 50 % del peso. En una sedentaria de 90 años, su masa muscular es tres veces menor que a los 30 años. **: Disminuyen un 25 y 35 % respectivamente. ***: A partir de los 30 años, la disminución es, en promedio, de un 10 % por década. & la creatinina sérica no es un adecuado indicador de la función renal en los ancianos. .

Para tomar en cuenta dos consideraciones en cuanto a la toxicidad. Por un lado, si bien las variaciones de la albúmina no parecen tener trascendencia clínica conocida en cuanto al ajuste de dosis, sí que conllevan un aumento de la fracción libre, farmacológicamente activa, del fármaco.

Y esto debe de tenerse presente a la hora de evaluar la posible toxicidad dosis-dependiente, por cuanto puede presentarse con niveles séricos dentro del rango terapéutico. Por otro lado, es preciso también reconocer la prolongación de la vida media de los fármacos en el momento de evaluar una reacción como supuestamente tóxica y no precipitarse y concluir anticipadamente que el efecto en cuestión es irreversible o que no está en relación con el medicamento sospechoso. (11)

Modificaciones farmacodinámicas.

Las cuestiones en torno a la farmacodinámica en la tercera edad han sido menos estudiadas. Es interesante evaluar el sistema adrenérgico y las respuestas del sistema nervioso central (SNC). La respuesta beta-adrenérgica disminuye con la edad. Hay datos para pensar que es debido a un déficit tanto en el número de receptores de alta afinidad como a nivel post-receptor. Ello, unido a una desadaptación en las respuestas homeostáticas reflejas y a las alteraciones que ocurren con el envejecimiento en los órganos diana (sistema cardiaco de conducción, capacidad ionotrópica, etc...) hace que, en conjunto sea difícilmente predecible el efecto de la terapia con fármacos adrenérgicos y antiadrenérgicos. De cualquier manera, las RAM en ancianos hospitalizados que toman betabloqueantes son mayores que en jóvenes (12,4% por 5,6%).

La bradicardia también es mayor en este grupo de edad, en los que son preferibles aquellos betabloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA). Quizás sea conveniente recordar que los B-bloqueantes tópicos utilizados para el tratamiento del glaucoma, pueden producir serias reacciones adversas. Se han comunicado insuficiencia cardiaca, bloqueos, efectos sobre el SNC y arritmias. Parece que la evitación del primer paso hepático tras su absorción

conjuntival o nasal (por no ocluir adecuadamente el conducto lacrimal) hace que sus niveles plasmáticos sean lo suficientemente elevados para producir tales efectos indeseables. Por ello, es aconsejable utilizar un B₂ selectivo con ISA (betaxolol) que un no selectivo (timolol). A nivel del SNC, las evidencias sugieren que la disminución con el envejecimiento de la noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA y acetilcolina resultan en un aumento de la sensibilidad de los receptores en las áreas cerebrales relacionadas con el humor, cognición y actividad motora coordinada. Quizás, estas áreas sean las que más frecuentemente se vean involucradas en las reacciones adversas centrales. Así, los ancianos se muestran especialmente sensibles a los efectos sedantes, hipotensores y anticolinérgicos de los antidepresivos. Por ello como se muestra en la tabla III es necesario reducir la dosis de algunos medicamentos. También son más sensibles que los jóvenes a las benzodiazepinas (BZD) de manera que alcanzan el mismo grado de sedación a dosis más bajas. De cualquier manera, la disminución en las funciones sicomotoras que acompaña al envejecimiento, les hace más vulnerables a los efectos centrales de los psicofármacos. (11)

FÁRMACO	VÍA DE ELIMINACIÓN	VOLUMEN DISTRIBUCIÓN	VIDA MEDIA
AMLODIPINA	H	↔	↑
CAPTOPRILLO	R	ND	↑
CIMETIDINA	H/R	ND	↑
CIPROFLOXACINA	R	ND	↑
CLORTALIDONA	R	ND	ND
DIAZEPAM	H	ND	↑
DIGOXINA	R	↓	↑
DILTIAZEM	H	↔	↑ ↔
ENALAPRILLO	H	ND	↑
FUROSEMIDA	H/R	↓	↑
GENTAMICINA	R	↑ ↔	↔
HIDROCLOROTIACIDA	R	ND	ND
LIDOCAINA	H	↑	↑
LORAZEPAM	H	ND	↑
NAPROXENO	R	ND	↑
NIFEDIPINA	H	↔	↑
PROCAINAMIDA	R	ND	↑
PROPANOLOL	H	↔	↑
QUINIDINA	H	ND	↑
VERAPAMILO	H	↔	↑ ↔

TABLA III: FÁRMACOS DE USO COMÚN EN LOS QUE ES PRECISO REDUCIR LA DOSIS

H: Hepática; R: Renal; ND : No disponible; ↑ :Aumenta; ↓ :Disminuye; ↔:No varía
FUENTE: modificado de: Schwartz JB; Clinical pharmacology. En: Principles of geriatric medicine. Hazzard WR (Ed). McGraw Gil 1994

Efectos específicos de fármacos en el anciano:

Analgésicos. Los opiáceos como morfina, meperidina, pentazocina exhiben una vida media más prolongada y una menor metabolización en los ancianos, por los parámetros farmacocinéticos alterados que antes mencionaremos. Por eso los ancianos, en general son más sensibles que los jóvenes, sobre todo en los referente a la depresión respiratoria. Los AINEs son potencialmente más peligrosos en los ancianos. Los fármacos del tipo de la aspirina causan con más frecuencia irritación de la mucosa gastrointestinal, gastritis y hemorragia digestiva, que a veces puede ser mortal.

Los AINEs también pueden causar otros trastornos como hiperkalemia e insuficiencia renal a veces irreversible. Por eso los ancianos con enfermedades crónicas que requieren estos agentes como osteoartritis por ejemplo, deben ser frecuentemente controlados en su función renal, ya que los AINE tienden a acumularse y provocar dichos efectos. Los agentes AINEs como indometacina, piroxicam, ibuprofeno (pero no el sulindaco) disminuyen el efecto diurético de la furosemida (diurético de alta eficacia) y antagonizan o declinan el efecto antihipertensivo de bloqueadores beta adrenérgicos, tiazidas, inhibidores de convertasa de angiotensina y otras drogas por inhibir la síntesis de prostaglandinas renales. La elevación de la presión puede ser leve o severa en paciente hipertensos cuando se administran conjuntamente los AINEs con estos antihipertensivos.

Anticoagulantes. Los cumarínicos (warfarina) pueden ser más peligrosos en ancianos que en jóvenes, aunque aún es controversial y por ende no aceptado por todos. Algunos estudios demuestran un efecto mayor de la warfarina en su acción inhibidora de la síntesis de vitamina K y factores de coagulación k dependientes. Por eso es factible la aparición de hemorragias como complicación por lo que debe controlarse con gran cuidado el tiempo de protrombina.

Fármacos cardiovasculares. La administración de digoxina debe ser cuidadosa ya que la excreción renal de la que depende su vida media puede estar disminuida. El volumen de distribución depende de la masa magra que está disminuida en ancianos. Por eso las dosis deben ser controladas, sobre todo las iniciales. Los diuréticos pueden producir mayores efectos adversos en los ancianos: hipokalemia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia. Los antiarrítmicos sobre todo quinidina, lidocaína, procainamida, NAPA, exhiben una vida media más prolongada en ancianos por lo que se incrementa el riesgo de toxicidad. Los bloqueantes de los canales de calcio, verapamilo o diltiazem, también producen mayores efectos en los ancianos. Los β bloqueantes fueron investigados extensivamente, estos agentes pueden ser peligrosos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en arteriopatías periféricas, insuficiencia cardíaca, síndromes depresivos, etc.

Psicofármacos. Los neurolépticos producen más efectos adversos en ancianos. Por supuesto son útiles en indicaciones precisas, pero deben ser estrictamente monitoreados. Los efectos antimuscarínicos de las fenotiazinas pueden provocar inconvenientes mayores en ancianos que en jóvenes. De la misma manera la hipotensión ortostática de la clorpromazina y derivados es también más evidente que en jóvenes. Los efectos sedativos de los neurolépticos pueden ser mayores en los ancianos. En tal caso utilizar haloperidol que tiene poca acción sedativa. A veces los efectos sedativos son convenientes (usar tioridazida en este caso). Los efectos extrapiramidales son intensos con las butirofenonas, siendo más evidentes en ancianos. Por supuesto no están indicados en ancianos con enfermedad de Parkinson y a veces pueden desencadenar esta enfermedad en con sintomatología subclínica.

En general, la vida media de las fenotiazinas aumenta. La tioridazina duplica su vida media plasmática en ancianos. El transporte plasmático se modifica, ya que la fracción libre se incrementa. El litio, debe ser monitoreado estrechamente por las variaciones más evidentes del aclaramiento renal. Debe cuidarse la interacción

con diuréticos o con las dietas hiposódicas. Los antidepresivos tricíclicos producen mayores efectos adversos en los ancianos.

Es preferible elegir los que menores acciones antimuscarínicas posean como desipramina o nortriptilina. Los IMAO también potencian sus efectos adversos.

La enfermedad de Alzheimer (pérdida progresiva de la memoria y el juicio crítico) tiene como supuesta base bioquímica una disminución de la colinacetilasa en el SNC y disminución de la acetilcolina de las neuronas.

Las neuronas colinérgicas tienden a desaparecer o destruirse. También se observaron disminuciones en las concentraciones de noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina y somatostatina. Estos enfermos se agravan significativamente con antimuscarínicos centrales. En 1990 la FDA autorizó el uso limitado de tetrahidroaminocridina (THA) un inhibidor de colinesterasa de larga duración, sus resultados no son aún alentadores. También el deprenil (IMAO-B) ha demostrado ciertos efectos útiles. Los llamados vasodilatadores cerebrales no poseen ningún efecto útil en esta enfermedad.

Los ansiclíticos producen en ancianos mayores signos de sobredosis, confusión mental, amnesia, sedación excesiva y dependencia. (9)

La inmensa mayoría de los conocimientos genéricos sobre farmacología están basados en estudios llevados a cabo con sujetos en edad adulta. Por diversas razones, (mayor riesgo de reacciones adversas, complejidad en interpretar datos farmacocinéticas) los ancianos no se ven incluidos en el proceso de desarrollo y aprobación de los sucesivos fármacos que se van introduciendo en el mercado. Desde 1989, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda incluir a estos grupos de población en dichos estudios, al menos para aquellos fármacos que, bien van dirigidos a patologías específicas de los ancianos o que van a ser producto de un macroconsumo por éstos. Evidentemente, la inmensa mayoría de los fármacos actuales no han sido investigados entre los mayores en la fase de precomercialización. En este mismo sentido, existen muy pocos estudios

diseñados para evaluar cuál es la dosis más baja efectiva. Por tanto, el acercamiento a la terapéutica en los ancianos se ha basado hasta ahora en impresiones clínicas, datos anecdóticos, pruebas-errores y en deducciones empíricas acerca de modificaciones aleatorias en las dosis, basadas en alteraciones ya conocidas en la fisiología del sujeto de la tercera edad.

Es necesario diferenciar los pacientes ancianos sanos de los frágiles.

Fragilidad es un término que engloba a un conjunto de individuos que, desde el punto de vista clínico, tienen un alto riesgo de mal pronóstico de salud, en términos de proclividad a enfermedades agudas, pérdida de independencia funcional, hospitalizaciones recurrentes e institucionalización y muerte. Aunque sus bases fisiológicas no están bien establecidas, existe cierto consenso en considerar a una subyacente disminución de la capacidad fisiológica de reserva como la responsable de su mayor vulnerabilidad ante agresiones externas, entre las que, indudablemente, se encuentran los fármacos. Ello resultaría de una función celular alterada o de un cierto desequilibrio en los mecanismos de interrelación celular u homeostáticos. Estos sujetos se caracterizan por tener, aisladamente o en conjunto, una menor masa muscular, un sistema inmune bastante incompetente, una regulación poco eficiente en el control de determinadas hormonas hipofisarias fundamentalmente así como niveles bajos de albúmina o tolerancia a la glucosa alterada.

Aunque se calcula que un 10-20 % de los mayores de 65 años y un 40 % de los mayores de 85 quedan incluidos en este concepto, existen dificultades para establecer signos externos de fragilidad. A nivel práctico, se puede identificar como frágiles una buena parte de los discapacitados, los "caedores de repetición", los mayores de 80 años, los consumidores de más de cuatro fármacos y quienes presenten debilidad generalizada.

Resulta importante considerar esta condición de fragilidad a la hora de contemplar el tema de ancianos y fármacos. Y lo es por varias razones, en estos sujetos, las alteraciones farmacocinéticas, por sus características fisiológicas, van a ser de

mayor consideración que en los ancianos sanos. Además, como regla general, van a tomar más fármacos y, por tanto, van a estar más expuestos a sus reacciones adversas. Su capacidad fisiológica de reserva disminuida les va a dificultar en mayor medida compensar estos efectos adversos por lo que, hipotéticamente, podrían ser más evidentes sus manifestaciones. Por último, esta misma reserva disminuida va a dificultar o retrasar su recuperación si las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) tienen lugar. (11)

Efectos adversos e interacciones farmacológicas en ancianos.

Debido al elevado número de medicamentos que toman las personas de edad avanzada la posibilidad de interacción no deseada entre medicamentos es muy alta. Las interacciones medicamentosas se subdividen de acuerdo con sus consecuencias en aquellos en los que se da un efecto potenciador de un fármaco sobre otro y aquellos en los que se da una disminución del efecto de un medicamento. Los efectos colaterales potenciadores incluyen por ejemplo: la potenciación del bloqueo aurículoventricular a partir de combinaciones como la digoxina y el verapamilo, la precipitación de insuficiencia cardiaca congestiva como consecuencia del efecto inotrópico negativo de los b-bloqueadores combinados con la retención de sodio debida al uso de antiinflamatorios no esteroideos y el desarrollo de insuficiencia renal como consecuencia de la combinación de diuréticos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

También es frecuente la acumulación de efectos colaterales debidos al uso de anticolinérgicos con sedantes lo cual dará como resultado una disfunción cognitiva severa. Un ejemplo de las interacciones en las que un medicamento afecta el efecto de otro disminuyéndolo sería la atenuación en el efecto de la furosemida como consecuencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos. (15)

3.3 Hipertensión arterial.

Partiendo del concepto de presión arterial que es el producto del gasto cardiaco (G.C) y la resistencia vascular periférica (R.V.P) existen varios factores implicados en el control de la misma. Los principales elementos que contribuyen a la hipertensión son:

a) El volumen de sangre, b) El gasto cardiaco y c) Resistencia vascular periférica. La presión arterial (PA) es una variable hemodinámica que se expresa con la siguiente ecuación matemática:

$$PA = VM \times RP$$

PA= presión arterial

VM= volumen minuto

RP= resistencia periférica

La Hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común, un trastorno con elevación de la presión sanguínea que se asocia a un riesgo incrementado de otras enfermedades. **(16)**

La hipertensión arterial (HTA) se define actualmente como una enfermedad cuyo signo objetivo característico es la elevación persistente de la presión arterial por encima de unos límites establecidos como normales. En una persona adulta (mayor de dieciocho años) se considera HTA cifras iguales o superiores a 140/90 mmHg mantenidas de forma estable y permanente, en un niño cuando sus cifras de presión arterial superen el percentil 95 y en una embarazada cuando la presión diastólica sea mayor de 85 mmHg. **(10)**

Dentro del amplio concepto de hipertensión, es importante definir la hipertensión arterial esencial, como aquella en la que el incremento en las cifras de presión arterial no puede atribuirse a una causa identificable tras la realización de distintas exploraciones. Constituye alrededor del 95 por 100 de los casos de hipertensión y su diagnóstico se establece excluyendo las distintas circunstancias que puedan

causar una hipertensión secundaria (feocromocitoma, alteraciones mineralocorticoideas, alteraciones anatómicas arteriales...).

La hipertensión arterial no tiene un tratamiento farmacológico esencialmente etiológico, sino que va dirigido a disminuir la presión arterial con el fin de conseguir una mejora de la sintomatología, eliminar en el paciente hipertenso el riesgo aumentado que tiene de sufrir complicaciones cardiovasculares) (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria), cerebrales, oculares y renales y mejorar, en definitiva, la esperanza de vida. Actualmente no se cuestionan los beneficios que conlleva el tratamiento de la HTA.

Este tratamiento no engloba sólo medidas de carácter farmacológico, sino que comporta importantes medidas de tipo higiénico encaminadas a eliminar factores de riesgo cardiovascular asociados, como el tabaquismo, hiperlipidemia, obesidad, ingesta de sal, ingesta de alcohol, etc.

La mayoría de los hipertensos son individuos asintomáticos y los fármacos antihipertensivos no están exentos de efectos adversos que disminuyen la calidad de vida e incluso, en algunos casos, llegan a ser graves. Esto hace necesario estudiar el cociente riesgo/beneficio a fin de que el tratamiento se ajuste en cada caso a las características del paciente, gravedad de su enfermedad y entorno en el que se desenvuelve. (10)

La hipertensión arterial es una alteración hemodinámica objetivable, con fisiopatología bien conocida, que puede ser consecuencia de una amplia variedad de situaciones patológicas, y por lo tanto puede definirse como un signo clínico de enfermedad. Además es un factor de riesgo relevante para sufrir enfermedades derivadas de daño vascular en cualquier territorio del organismo, aunque las más frecuentes son, como se sabe, las enfermedades isquémicas del corazón y del sistema nervioso central. El mayor beneficio de un correcto diagnóstico, seguimiento, tratamiento y control de las cifras de presión arterial de los pacientes hipertensos es la disminución de la morbimortalidad por causa cardiovascular. (13)

Fisiopatología.

Partiendo de la base de que la finalidad de la PA consiste en mantener una adecuada perfusión hística a lo largo del tiempo y en cualquier circunstancia, se comprende que deben existir mecanismos de regulación que permiten seguir este objetivo.

Tanto en individuos normales como en hipertensos la PA es mantenida por la regulación momento a momento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas postcapilares y corazón.

Un cuarto sitio anatómico de control, el riñón, contribuye a mantener la PA al regular el volumen de líquido extracelular. Los barorreflejos mediados por los nervios simpáticos actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para coordinar la función de estos cuatro sitios de control y mantener la PA dentro de límites normales.

En la regulación de la PA intervienen el sistema nervioso central, los riñones y el sistema endocrino, cada uno de ellos participa con una velocidad e intensidad de respuesta distinta, siendo muy rápidos los dependientes del SNC (actúan en segundos), de respuesta intermedia (minutos u horas) los sistemas de control mediados por hormonas y lentos los mediados por los riñones.

La presión arterial en un paciente hipertenso sin tratamiento es controlada por los mismos mecanismos que operan en los normotensos. La regulación en la hipertensión diferiría de lo normal en que los barorreceptores y los sistemas renales de control sanguíneo, volumen-presión, estarían desplazados a un valor superior de PA. Todos los medicamentos antihipertensivos actúan interfiriendo con alguno de los siguientes mecanismos normales de control:

A) Mecanismos neurológicos:

- Barorreceptores: Al subir la PA se activan los barorreceptores localizados en los senos aórtico y carotídeo. Estos envían señales al centro vasomotor del bulbo y al núcleo tracto solitario (verdadero centro regulador de la PA). La eferencia se hace a través del sistema nervioso autónomo para disminuir la actividad cardíaca y dilatar los vasos periféricos, con lo cual desciende la presión arterial a sus valores primitivos. Este mecanismo es eficiente entre 100 y 180 mm de Hg de presión arterial sistólica.

- Quimiorreceptores: Cuando la presión arterial sistólica disminuye a 80 mm de Hg o menos, actúan los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, vía centro vasomotor bulbar. Estos quimiorreceptores detectan cambios en la presión parcial de oxígeno (PO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) y pH arteriales como consecuencia de la llegada de una escasa cantidad de oxígeno y la mala eliminación del dióxido de carbono.

Respuesta isquémica del SNC: Cuando la presión arterial sistólica cae a valores de 40-50 mm de Hg se dispara este potente mecanismo de eferencia bulbar y por respuesta simpática, envía señales que provocan vasoconstricción periférica y aumento de la actividad cardíaca, tendientes a elevar la PA hacia la normalidad.

B) Mecanismos endocrinos:

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa cuando se produce un descenso de la presión arterial, de la volemia, del sodio o cuando se produce un aumento del potasio. Este sistema produce vasoconstricción por acción de la angiotensina II y retención de sal por la aldosterona. La aldosterona liberada por aumento de la osmolaridad, actúa a nivel renal reteniendo agua. El péptido auricular natriurético jugaría un rol como mediador antihipertensivo.

C) Mecanismos renales:

Los riñones como tercer mecanismo, al controlar el volumen sanguíneo constituyen el principal factor responsable de la regulación a largo plazo de la (PA) con ganancia infinita, es prácticamente perfecto y es el que en última instancia promueve el ajuste fino y exacto de la (PA). Esquemáticamente el riñón actúa de la siguiente manera:

1- La reducción de la presión arterial lleva a una hipoperfusión renal lo que produce redistribución intrarrenal del flujo sanguíneo y un incremento en la reabsorción de sal y agua, con lo cual aumenta la volemia y la (PA)

2- A la inversa, un aumento de la PA produce natriuresis y retorno de la (PA) sus valores normales. Aparentemente la hipertensión resultaría en última instancia una alteración renal para eliminar el agua y la sal que se incorpora normalmente, de tal manera que para balancear lo que ingresa debe hacerlo a costa de una mayor (PA).

D) Otros mecanismos:

La serotonina como neurotransmisor modulador de acción central y periférica, a través de los diferentes subtipos de receptores, también jugaría un rol como prohipertensiva. El factor de relajación endotelial o EDRF, es un factor local liberado por el endotelio vascular, que posee acciones relajantes del músculo liso vascular es decir, acciones antihipertensivas. La endotelina es un péptido derivado del endotelio, capaz de producir contracción sostenida del músculo liso vascular de arterias. Se considera un importante péptido regulador cardiovascular y fue observado que cuando se libera en cantidades anormalmente grandes puede tener un rol en la hipertensión, debido a sus potentes acciones vasoconstrictoras a nivel renal, coronario y sistémico, lo cual disminuye la excreción de sodio y activa el sistema renina angiotensina aldosterona. La terapéutica antihipertensiva depende necesariamente de la interferencia con los mecanismos fisiológicos que

regulan la (PA). Así, los bloqueantes cálcicos disminuyen la resistencia periférica y reducen la (PA), los diuréticos disminuyen la (PA) aumentando la excreción de sodio del organismo y reduciendo el volumen circulante; los inhibidores de la enzima de conversión que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldoesterona, reduciendo la resistencia vascular periférica y por consiguiente la (PA). Los simpaticolíticos interfieren con las funciones del sistema adrenérgico, presinápticamente o por bloqueo de los receptores alfa o beta. Por otra parte los agentes musculotrópicos producen vasodilatación por acción directa y descenso de la (PA). (19)

Etiología de la hipertensión arterial.

De 90 a 95% de los pacientes hipertensos tienen hipertensión primaria (esencial) en el cuál no tiene ninguna causa aparente, y solo 5 a 10% tienen hipertensión secundaria que bien la causa puede ser algún trastorno generalmente endocrino o vasculo-renal. Sin embargo la hipertensión primaria se asocian anomalías multifactoriales tales como:

- ◆ Factores hereditarios
- ◆ Estrés
- ◆ Factores ambientales
- ◆ Alimenticios
- ◆ Aumento en el consumo de sal
- ◆ Probablemente bajo consumo de potasio y calcio
- ◆ Sedentarismo
- ◆ Tabaquismo y alcoholismo

Es importante disminuir la presión sanguínea en hipertensos ya que ello está asociado a mayor morbilidad y mortalidad y serias complicaciones tales como: insuficiencia cardiaca, hemorragia cerebral, falla renal, y retinopatía. Por tanto el

apego a las medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas es la base de una mejor expectativa de vida en tales pacientes. (16)

Clasificar como personas hipertensas a aquellas con cifras iguales o superiores a 90 mmHg de tensión diastólica supone identificar como población de riesgo a casi el 30% de los adultos, además está establecido que la relación entre las cifras de tensión arterial (TA) y el riesgo cardiovascular es directa y continua, por lo que toda actuación encaminada a conseguir y mantener cifras óptimas de TA está plenamente justificada como se puede ver en la (Tabla IV)

CATEGORÍA	SISTÓLICA	DIASTÓLICA	SEGUIMIENTO
Óptima *	<120	<80	2 años
Normal	<130	<85	2 años
Normal-alta	<140	<90	1 año
HTA fase 1	<160	<100	2 meses
HTA fase 2	<180	<110	1 mes
HTA fase 3	≥180	≥110	<1 semana

* La presión sanguínea óptima con respecto al riesgo cardiovascular es menor de 120mmHg la sistólica y menor de 80mmHg la diastólica.

Tabla IV. Hipertensión arterial: clasificación y recomendaciones actuales del JNC

La toma adecuada de PA requiere entrenamiento y exactitud en el registro. La PA suele ser más alta cuando se mide en la consulta que cuando se realiza la medición en el domicilio, por lo que se propugna la auto toma de PA, con lo que se consigue una mejor fiabilidad del diagnóstico y una mejor adherencia al tratamiento y seguimiento. La monitorización ambulatoria de la presión arterial con aparato registrador ("baumanómetro"), tiene indicaciones concretas : hipertensión episódica o "de bata blanca", evaluación de respuesta al tratamiento y de la hipertensión con lesiones orgánicas.

En la denominada hipertensión "de bata blanca", sin embargo, no conviene olvidar que este grupo de pacientes corre cierto riesgo de desarrollar hipertensión arterial

definida en el futuro, por lo que es necesario realizar un seguimiento de las cifras de PA domiciliaria. (13)

Hipertensión Secundaria: Obedece a una causa conocida como:

a) Renales: que a su vez pueden ser sub agrupadas en:

Enfermedad vásculo-renal: estenosis ateromatosa, displasia fibromuscular, vasculitis.

Enfermedad renoparenquimatosa: glomerulonefritis aguda y crónica, enfermedad poliúística, pielonefritis crónica, nefropatía obstructiva, tumores renales, insuficiencia renal aguda y crónica, síndrome nefrótico, tuberculosis renal, nefritis por radiaciones.

b) Tumores productores de renina.

c) Enfermedades endócrinas: Hiperfunción corticosuprarrenal, hiperaldoesteronismo primario y secundario, síndrome de Cushing, carcinoma suprarrenal y tumores ectópicos productores de ACTH. Feocromocitoma, Acromegalia, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Diabetes.

d) Cardiovasculares: Coartación de la aorta, insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa.

e) Fármacos: Bicarbonato de sodio, anticonceptivos, aminas simpaticomiméticas, corticoides, intoxicaciones por Pb y Hg.

f) Neurogénica: Tumores encefálicos, accidentes cerebrovasculares, encefalitis, poliomielitis.

g) Enfermedad sistémica: Policitemia, colagenopatías.

h) Misceláneas: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, hipoxia e hipercapnia.

Una clasificación clínica define la hipertensión arterial según las cifras de presión arterial diastólica de la siguiente manera:

Leve: 90 a 105-109 mm Hg.

Moderada: 105-109 a 115-119 mm de Hg.

Severa: mayor a 115-119 mm de Hg.

Nociva: mayor o igual a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado III o IV y compromiso renal.

Dentro de la clasificación clínica debemos descartar la **Hipertensión Lábil** que es un cuadro que se caracteriza por las variaciones significativas de la PA, desde cifras francamente elevadas hasta las absolutamente normales, que conviven en un mismo paciente sin tratamiento, muchas veces asociadas a factores emocionales o stress de cualquier tipo. Aunque poseen riesgo vascular no se ha demostrado hasta la fecha que el tratamiento antihipertensivo disminuya estos riesgos. Este subgrupo de pacientes es muy grande y es aquí donde el médico juega un rol importante porque no debe alarmar al paciente, ni apresurar a indicar tratamiento farmacológico, pero por otra parte tampoco debe minimizar ni desentenderse del problema adjudicando a los "nervios" su hipertensión tan variable o lábil.

Hipertensión leve: Alrededor del 60-70% de los pacientes hipertensos tiene este tipo de hipertensión, como la hipertensión ya está "establecida" deben ser tratados, pues tienen riesgo vascular elevado y el tratamiento disminuye este riesgo. En general, no hay lesión orgánica.

Hipertensión moderada: El 20-30% de la población hipertensa pertenece a esta categoría, puede presentarse con lesión de órganos blancos, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, compromiso renal leve, fondo de ojo grado I-II.

Hipertensión grave: Menos frecuente cuando mayor es el número de consultas médicas de una población. En general existe hipertrofia del ventrículo izquierdo, alteraciones del fondo de ojo y/o compromiso renal.

Hipertensión nociva: muy rara en la actualidad, se caracteriza por cifras de presión arterial diastólica igual o mayor a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado IV y gran compromiso renal. Tiene una anatomía patológica "propia" que es la **necrosis**

fibrinoide de las arteriolas (sobre todo renales) y una evolución grave: el 50% de los pacientes muere a los 4-6 meses.

Otra forma de clasificar la hipertensión es en **fases evolutivas** de acuerdo a los siguientes criterios:

Fase I: Hipertensión fija sin complicaciones.

Fase II: Hipertensión fija con signos de compromiso cardíaco (hipertrofia) retiniano (estrechez focal, segmentaria o generalizada) y/o renal (proteinuria patológica).

Fase III: fase de complicaciones graves (para algunos hipertensiólogos es sinónimo de catástrofe):

- Corazón: Insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto agudo de miocardio.
- Aorta: aneurismas, aneurismas disecantes.
- Encéfalo: accidentes cerebrovasculares.
- Fondo de ojo: hemorragias y exudados retinianos con o sin edema papilar.

Crisis o Emergencia Hipertensiva: Se define así a un cuadro que tiene las siguientes características:

Cifras muy elevadas de presión arterial y un cuadro clínico y/o de laboratorio típico, en que la vida del paciente está en riesgo e muerte. La prevalencia es muy baja, calculándose que menos del 1% de los hipertensos tendrán una emergencia hipertensiva. (19)

La terapéutica antihipertensiva se distingue en proporcionar un tratamiento farmacológico constante y eficaz, las dianas u órdenes titulares de los fármacos antihipertensivos son:

LOS NERVIOS SIMPATICOS, que liberan el vasoconstrictor noradrenalina.

EL RIÑÓN que regula el volumen de sangre

EL CORAZON cuyo gasto puede estar alterado

LAS ARTERIOLAS que determinan la resistencia vascular periférica

LAS CELULAS ENDOTELIALES que regulan los niveles circulantes del agente hipertensivo endógeno, angiotensina II.

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL que determina el punto de ajuste de la presión sanguínea y regula algunos sistemas implicados en su control. (16)

Las dificultades para lograr un correcto control de la PA son múltiples, y las causas de un descontrol real o aparente deben ser consideradas ante cualquier paciente que no alcance las cifras esperadas (Tabla V).

- Hipertensión de "bata blanca"
- Mal cumplimiento del tratamiento
- Dosis bajas de antihipertensivos
- Combinaciones inefectivas
- Fármacos*
- Exceso de sodio en la dieta
- Obesidad
- Apnea del sueño
- Ansiedad

Tabla V. Causas de falta de control real o aparente *simpatomiméticos, anorexígenos, anticonceptivos, corticoides, AINE, regaliz, ciclosporina, eritropoyetina, antidepresivos.

El cumplimiento de la medicación y la adhesión al tratamiento no farmacológico de la hipertensión es uno de los objetivos de las consultas de seguimiento. De la encuesta realizada a los médicos de atención primaria se puede destacar que se vigila habitualmente el cumplimiento del tratamiento, tanto farmacológico como en referencia a los hábitos de vida. A pesar de todo, hay que dudar en algunos casos de la exactitud de la adhesión terapéutica, y reforzar positivamente las ventajas del control de la PA en las consultas de seguimiento, puesto que en algunas publicaciones se afirma que hasta el 50% de los pacientes no cumplen con exactitud las indicaciones de los médicos. No obstante, aún en cumplidores estrictos, hasta un 34% de los hipertensos están mal controlados, de donde se debe concluir la necesidad de considerar modificaciones en la medicación cuando este hecho pueda ser la explicación de cifras elevadas de PA en hipertensos tratados.

Al comprobar cifras iguales o superiores a 140/90 en un paciente, y en repetidas ocasiones, es en primer lugar fundamental iniciar consejos sobre estilo de vida y la adopción de medidas que pueden ser útiles para bajar las cifras de PA, lo cual requiere un enfoque que ocasionalmente puede ser multidisciplinar, pero siempre adoptado conjuntamente por el médico y la enfermera, ajustado al paciente y con apoyo del entorno familiar.

Debe resaltarse el abandono del tabaco, la realización de ejercicio físico, la reducción del consumo excesivo de alcohol y la aproximación dietética para reducir peso, dietas hipocolesterolemiantes, diseñadas para evitar hiperglucemias postprandiales, con reducción de la sal, etc.

Todo ello requiere una alta capacidad empática y paciencia para individualizar la aproximación al paciente, sabiendo que es mejor lograrlo, que la rapidez en hacerlo. Dependiendo de la estratificación del riesgo cardiovascular, será necesario introducir fármacos en el tratamiento. También dependerá del grado de la hipertensión y del grado de control logrado con medidas no farmacológicas, tanto de la PA como de otros factores de riesgo confluyentes en el mismo paciente. Se encuentra en uso una herramienta de evaluación del riesgo cardiovascular establecida como protocolo para su aplicación en atención primaria, que utiliza la escala de Framingham para el cálculo del riesgo coronario. La hipertensión en fase 1, 2 y 3 requiere siempre tratamiento farmacológico, según las recomendaciones más actuales, en el riesgo alto, y en el riesgo moderado si después de 3-6 meses de cambio en estilos de vida persisten cifras iguales o superiores a 140/90.

En el riesgo bajo, la PA inferior a 150/95 (HTA límite según la OMS) puede seguirse vigilando periódicamente sin medicación siempre que se cumplan los requisitos del tratamiento no farmacológico.

El tratamiento farmacológico descende las cifras de PA aproximadamente en un 4 a 8%, por lo que las cifras moderadamente elevadas generalmente precisan de una asociación de fármacos para controlarse, una vez que se hayan descartado

otras causas de mal control aparente. Las asociaciones farmacológicas descenden las cifras de PA en cuantía superior a la que se obtendría con cada fármaco por separado, hasta un 15% de las cifras iniciales. En aquellos casos en los que no hubiera razón para un descontrol persistente es necesario descartar una de estas tres causas: a) hipertensión "de bata blanca", b) uso de un manguito pequeño en relación al perímetro del brazo, y c) hipertensión secundaria a una enfermedad orgánica. La eficiencia de un programa de tratamiento de hipertensión arterial precisa en primer lugar la identificación de toda la población hipertensa, y en segundo lugar la utilización de los fármacos más adecuados a cada paciente como lo demuestra la tabla VI.(13)

Patología	Tratamiento recomendado
Hipertensión no complicada	Betabloqueantes o diuréticos
Hipertensión sistólica aislada	Diuréticos o calcioantagonistas
Diabetes mellitus	Diuréticos a baja dosis
Diabetes mellitus con proteinuria	IECA
Insuficiencia cardiaca	IECA y diuréticos
Infarto agudo de miocardio	Betabloqueantes (o IECA si hay disfunción ventricular)
Hiperplasia benigna de próstata	Alfabloqueantes

TABLA VI Fármacos de inicio aconsejados según el JNC

3.4 Efectos adversos e Interacciones farmacológicas de fármacos antihipertensivos.

En primera instancia cabe mencionar que un fármaco antihipertensivo es aquel que regula la presión arterial disminuyendo su alta elevación en el organismo dado por entendido más de 140 mmHg, originando una regulación de la presión en los valores óptimos ò normales. En la actualidad se utilizan varias clases de fármacos para el control de la hipertensión como lo demuestra la tabla (VII), la elección del tratamiento farmacológico puede estar influida por el tipo de hipertensión y por cualquier otro trastorno clínico que presente el paciente, en muchas ocasiones se utiliza más de un fármaco antihipertensivo de diferente grupo, esto en base a la poca o nula respuesta al fármaco. Las ventajas del uso concomitante con más de un grupo de fármacos son: a) Se produce efecto sinérgico y b) Se reduce resistencia a los mismos **16**

DIURETICOS	SIMPATICOLITICOS	VASODILATADORES
<p>THIAZIDICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas • Hidroclorotiazida • Bendrofluacida • Clortalidona • Indapamina • Metolazona <p>DIURETICOS DE ASA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furosemida • Bumetanida • Toracemida • Ac. Etacrínico <p>AHORRADORES DE POTASIO INDIRECTOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona <p>DIRECTOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triamtireno • Amilorida 	<p>FARMACOS DE ACCION CENTRAL</p> <p>AGONISTA ALFA2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metildopa, Clonidina • Guanabenz, Guanfacina <p>BOLQUEADORES DE NEURONAS ADRENERGICAS DEPLETORES DE CATECOLAMINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reserpina • Guanetidina • Guanadrel <p>BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS</p> <p>NO SELECTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alprenolol* • Carteolol* • Nadolol • Oxprenolol* • Penbutolol* • Pindolol* • Propranolol • Sotalol • Timolol <p>CARDIOSELECTIVOS B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acebutolol* • Metoprolol • Esmolol • Atenolol • Betaxolol • Bevantolol • Bisoprolol • Celiprolol • Practolol* <p>MIXTOS BETA Y ALFA 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bucindolol • Carvedilol • Labetalol • Prizidilol <p>* Presentan actividad agonista B1 parcial</p>	<p>ACCION DIRECTA ARTERIOLARES Y VENULARES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitroprusiato de sodio • Nitratos orgánicos <p>ARTEROLARES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidralacina • Minoxidil • Diazóxido <p>BLOQUEADORES DEL CALCIO CANALES L BENZOTIACEPINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem <p>FENILETILALQUILAMINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verapamilo • Gallopamilo <p>1-4-DIHIIDROPIRIDINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nifedipina • Amlodipina • Felodipina • Isradipina • Nicardipina • Nimodipina • Nitrendipina <p>CANALES T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetralinas • Mibefradil <p>INHIBIDORES DE LA ECA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril • Enalapril • Benacepril • Fosinopril • Lisinopril • Cilazapril • Perindopril • Quinapril • Ramipril • Zfenopril • Delapril • Moexipril • <p>INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salarasina • Losartan • Valsartan • Ibesartan

Tabla VII CLASES DE FARMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR HIPERTENSION

Diuréticos.

Los diuréticos son sustancias que incrementan la velocidad de producción y el volumen total de orina y aunque en el pasado se consideraban solo como depletores de volumen, en la actualidad su efecto natriurético se considera igual o más importante que la disminución de la volemia. El mecanismo por el cuál disminuye la presión arterial es variable dependiendo del tipo de diurético, sin embargo guardan en común la disminución del retorno venoso y de la precarga, además de la disminución del gradiente de sodio.

DIURETICOS TIAZIDICOS

*TIAZIDAS

*HIDROCLOROTIAZIDA

*CLORTALIDONA

*BENDROFLUAZIDA

*METOLAZONA

MECANISMO DE ACCION.

Actúan sobre la membrana luminal del segmento cortical del túbulo contorneado distal (TCD)

A nivel molecular modulan la función de transporte de iones en el túbulo. La respuesta celular es evitar el movimiento del cloruro de sodio desde el lumen hacia el túbulo distal y por lo tanto reducir la reabsorción de agua.

El efecto diurético de las tiazidas no es del todo responsable de su efecto antihipertensivo, siendo un diurético moderado y potente antihipertensivo; Modula la actividad de los canales de K⁺ regulados por el ATP de las arteriolas de resistencia. La acción molecular que conduce a hiperpolarización de la membrana, la cuál opone la entrada de Ca⁺ y la contracción en el músculo liso y a nivel sistémico disminuye la resistencia de vasos periféricos.

La eficacia de los tiazídicos como diuréticos ó antihipertensivos disminuye de modo progresivo cuando la tasa de filtración glomerular está por debajo de 30ml/min., excepto la metolazona que puede conservar su eficacia.

Efectos adversos.

Hipopotasemia. Por el incremento de sodio en el TCD el cuál dificulta la reabsorción de K⁺ mediado por la bomba de Na⁺, dependiente de gradiente.

Además las tiazidas inducen un incremento de la renina plasmática (a causa de la reducida concentración de sodio en la sangre) y en consecuencia de angiotensina II y aldosterona, ésta última contribuye a la pérdida de K⁺)

Disfunción sexual en el varón, Hiperuricemia (Gota), Calambres musculares, Fibrilación ventricular isquémica (principal causa de muerte repentina), Hipercalcemia, Capacidad de aumentar resistencia a la insulina, Incrementa niveles de LDL-Colesterol y triglicéridos (16)

-HipoKalemia: Los diuréticos aumentan la excreción urinaria de potasio pudiendo provocar hipokalemia, como consecuencia el paciente presentará debilidad muscular y predisposición a las arritmias ventriculares.

Los factores que favorecen la aparición de hipokalemia dependen de: la dosis, la duración del tiempo de acción del agente, el tratamiento continuado y la mayor ingesta de sodio.

La hipokalemia puede ser especialmente peligrosa en pacientes que reciben conjuntamente digitálicos. En este caso se incrementa el riesgo de intoxicación digitálica.

-Hiperuricemia: La hiperuricemia inducida por los diuréticos no requiere tratamiento. Sin embargo puede adquirir trascendencia en pacientes con gota o en quienes produce una sintomatología dolorosa similar.

-Hipomagnesemia: Inicialmente no se le dio trascendencia a este efecto adverso, pero las evidencias sugieren que la depleción de magnesio puede tener consecuencias serias para el paciente, se ha observado debilidad, arritmias cardíacas, irritabilidad, tetania, convulsiones y coma como consecuencia de la hipomagnesemia inducida por diuréticos.

-Hipercalcemia: El uso crónico de tiazidas aumenta la reabsorción renal de calcio, la calciuria puede disminuir en un 50%.

-Hipercolesterolemia: Aunque se desconoce el mecanismo de este efecto algunos lo relacionan con la hipokalemia. El tratamiento crónico puede aumentar el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, con poca variación en el colesterol de HDL.

-Hiperglucemia: Las tiazidas disminuyen la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Al igual que la elevación del colesterol plasmático, este efecto metabólico sobre la glucemia puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

-Hiponatremia: Como una extensión en sus acciones farmacológicas estos agentes pueden provocar hiponatremia, deshidratación, disminución del volumen circulante efectivo, disminución del filtrado glomerular y aumento de urea plasmática (azoemia general) (19)

Interacciones Farmacológicas:

Su uso puede acompañarse con un antagonista Beta adrenergico o inhibidor de la ECA el cuál reducen la actividad de la renina plasmática y angiotensina II, o bien de un ahorrador de potasio o suplementos de K⁺.

DIURETICOS DE ASA

- *FUROSEMIDA* **AC. ETACRINICO*
- *BUMETANIDA*

MECANISMO DE ACCION.

Su mecanismo molecular de acción es inhibiendo la acción del cotransportador Na⁺,K⁺,2Cl⁻ para la reabsorción de Na⁺,K⁺ y Cl⁻, que se localiza principalmente en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Alrededor de un 25% del sodio filtrado se reabsorbe en el asa, son especialmente efectivos en pacientes con insuficiencia renal; Tradicionalmente se ha utilizado más en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y edema que en hipertensión, esto debido al efecto enérgico y de corta duración como depletor de volumen, sin embargo a dosis bajas y en periodos prolongados ha demostrado efecto natriurético tardío favorecedor en hipertensión.

El efecto colateral más importante es la hipopotasemia que puede evitarse con un diurético ahorrador de potasio.

AHORRADORES DE POTASIO

- *TRIAMTIRENO* • *AMILORIDA*
- *ESPIRONOLACTONA*

MECANISMO DE ACCION.

Triamtireno y amilorida actúan en la membrana luminal del túbulo colector. Su mecanismo molecular de acción es el bloqueo de los canales de Na⁺ y el antagonismo no competitivo de la aldosterona.

Sus acciones natriuréticas y diuréticas son débiles por lo que se utilizan con diuréticos tiazídicos y de asa para producir efecto sinérgico. Una contraindicación relativa es en pacientes con insuficiencia renal.

La espironolactona es un antagonista competitivo reversible de la aldosterona a nivel del receptor y actúa en la membrana luminal del conducto colector cortical.

La dosis de hasta 100mg/día es equivalente a la hidroclorotiazida en cuanto a su efecto hipotensor. Puede ser útil en pacientes con hiperuricemia, hipopotasemia o con intolerancia a la glucosa, es el fármaco más adecuado para tratar aldosteronismo primario.

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS SIMPATICOLÍTICOS

El mecanismo de acción tisular de los simpaticolíticos es una reducción directa o indirecta de la actividad en la unión neuro-efectora simpática o en los lugares donde actúa la adrenalina circulante.

Algunos fármacos actúan sobre el centro vasomotor en el cerebro y reducen centralmente el tono simpático.

Otros fármacos actúan periféricamente sobre la neurotransmisión adrenérgica en los lugares pre y post-sinápticos o en los receptores activados por la adrenalina circulante.

FARMACOS DE ACCION CENTRAL, AGONISTAS ALFA 2

- METILDOPA * GUANABENZ
 - CLONIDINA * GUANFACINA
- METILDOPA

MECANISMO DE ACCION

Estimulación directa del receptor presinaptico Alfa2, Es un profármaco que ejerce su efecto antihipertensivo por medio de un metabolito activo, es metabolizada por la aminoácido L- aromático descarboxilasa a alfa- metildopamina, que después se

convierte en alfa- metilnoradrenalina, ésta se almacena en las vesículas neurosecretorias y disminuye las reservas de noradrenalina en la terminación sináptica, atenuando las señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el SNS periférico. Como se de muestra el mecanismo en la figura 2.

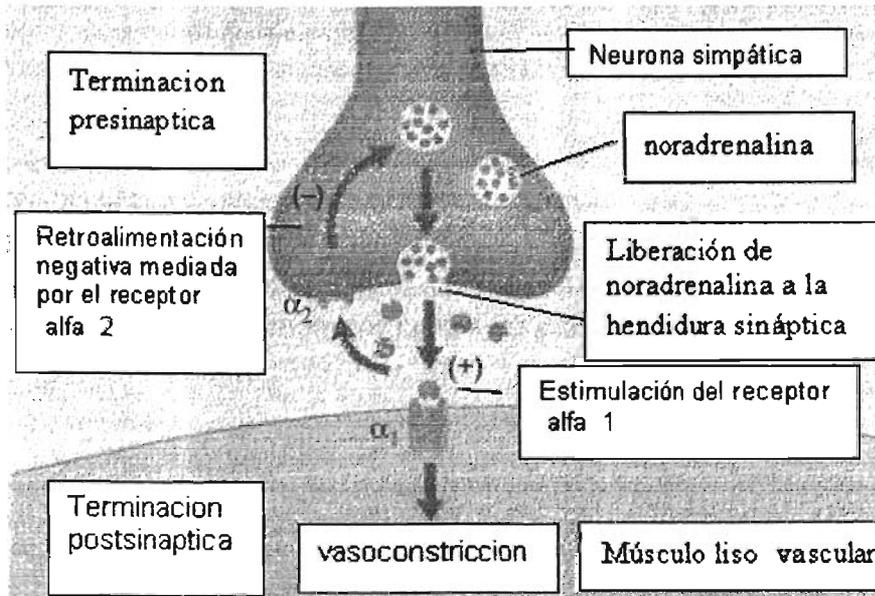


Figura 2. Mecanismo de acción de fármacos alfa 2

EFFECTOS FARMACOLOGICOS EN HIPERTENSIÓN

- Disminuye resistencia vascular
- En pacientes de mayor edad puede disminuir el gasto cardiaco, la fuerza de contracción y Vol. Sistólico
- Disminuye la P. A. 6 a 8hrs. Después de una dosis oral o I.V
- La administración prolongada retiene sal y agua de manera gradual
- Reduce hipertrofia de ventrículo izquierdo en aprox. 12 semanas

FARMACOCINETICA

- Cuando se administra por vía oral se absorbe mediante un transportador aminoácido activo.
- Se alcanzan concentraciones máximas en 2 a 3hrs de su administración
- Su vida media es de 2hrs., en pacientes con Insuficiencia renal se prolonga de 4 a 6hrs.
- Se elimina por orina como conjugado sulfato (50-70%) y 25% como su forma original, el resto como otros metabolitos.
- Efecto máximo 6 a 8hrs
- Duración de acción de una dosis casi 24hrs

Efectos adversos: A nivel del SNC: sedación, somnolencia, disminución de la concentración, depresión mental, vértigo y signos de extrapiramidalismo (raro). Aumenta la prolactina y puede producir secreción láctea en mujeres y hombres. Otros efectos indeseables son hipotensión ortostática, sequedad de boca, congestión nasal, mareos, cefaleas. Puede positivizarse una prueba de Coombs, anemia hemolítica, hepatitis, fiebre medicamentosa, diarrea o constipación, alteraciones de la libido e impotencia.

Usos terapéuticos: la única indicación de este fármaco es el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en cualquiera de sus formas clínicas, sola o asociada a otros fármacos antihipertensivos. Es uno de los fármacos que más se ha usado existiendo amplia experiencia en su manejo. Sin embargo los efectos indeseables descritos hacen que en la actualidad haya sido substituida por otros agentes que mantienen su vigencia por seguridad y eficacia en el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo (19)

CLONIDINA

Comparte el mismo mecanismo de acción que metildopa, su uso en hipertensos se ha asociado con un rápido rebote de la presión sanguínea respecto a los

niveles previos al tratamiento cuando éste se interrumpe bruscamente, ocasionando síntomas de supresión: Taquicardia, cefalea, nerviosismo, sudoración, aprensión, temblores, dolor abdominal. (16)

Es un derivado 2-imidazólico, sintetizado como descongestivo nasal cuando se descubrieron sus propiedades antihipertensivas.

Farmacodinamia: Su mecanismo de acción se ejerce por estimulación de los receptores α_2 presinápticos centrales (núcleo del tracto solitario), que modulan la liberación de catecolaminas, dando por resultado una disminución de la descarga simpática de origen central. La consecuencia es una disminución de la resistencia periférica, de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto que hacen descender la presión arterial. Este efecto se observa con dosis terapéuticas, dosis altas pueden producir HTA. Si se administra por vía endovenosa inicialmente y durante un breve período la PA puede elevarse, observándose luego el efecto hipotensor buscado.

Farmacocinética: se puede administrar por vía oral, IM, IV y a través de parches colocados sobre la piel. Su biodisponibilidad es del 75 % y su vida media 8 a 12 hrs. El 50 % se elimina como tal por orina. La dosis terapéutica es de 0,2 a 1,2 mg por día, administrada en dos tomas.

Efectos adversos: sequedad de boca, sedación y constipación son los más frecuentes. Puede producir depresión psíquica. La supresión del medicamento durante su uso crónico produce un "síndrome de supresión de clonidina" que se manifiesta por nerviosismo, ansiedad, taquicardia, HTA, cefalea y diaforesis; se trata con restitución de la medicación y/o β bloqueantes y α -bloqueantes. Los antidepressivos tricíclicos disminuyen su efecto antihipertensivo (probablemente por bloqueo α de estos fármacos).

Interacciones farmacológicas: se la utiliza en la HTA esencial leve o moderada sola o asociada a diuréticos. Tendrían un uso especial en la HTA por epilepsia

temporal y paradójicamente puede ser útil en pacientes con hipotensión ortostática e HTA esencial. (19)

BLOQUEADORES DE NEURONAS ADRENERGICAS DEPLETORES DE CATECOLAMINAS

- *RESERPINA*
- *GUANETIDINA*
- *GUANADREL*

La reserpina y guanetidina son los fármacos representativos de éste grupo, producen efecto antihipertensivo al depletar los reservorios de catecolaminas en las terminales sinápticas por almacenamiento en las vesículas secretoras.

MECANISMO DE ACCION

Reserpina. * Su mecanismo molecular de acción es la inhibición de la bomba de noradrenalina, "Nad", (molécula de captación dependiente de Mg^{2+} y ATP) situada en las vesículas de almacenamiento de Nad en el citoplasma neuronal.

* Su mecanismo de acción tisular directo es una reducción de la liberación de Nad mediada por el potencial de acción neural.

* Su mecanismo de acción tisular indirecto es la vasodilatación arteriolar y la disminución del gasto cardiaco.

Guanetidina. Compuestos emparentados (guanadrel, betanidina y debrisoquina), tienen mecanismos de acción moleculares y celulares diferentes a los de reserpina.

*Molecularmente:

- a) Compite con la Nad por la bomba de recaptación de Nad,
- b) Se une a la superficie interna del neurolema y reduce la fusión entre las vesículas de almacenamiento y el neurolema, conocido como mecanismo de bloqueo neuronal adrenérgico

La guanetidina tiene una biodisponibilidad baja y variable, pues solo 3 a 5% de una dosis oral alcanza la circulación, tiene una vida media de 5 días, un 50% del compuesto se metaboliza y el resto se excreta sin cambios por orina. La dosis es de 10 a 50mg una vez al día.

EFFECTOS ADVERSOS

La reserpina se asocia a depresión psicológica intensa dependiente de la dosis (suicidios), la dosis debe iniciar con 0.1mg/día o menos con incremento gradual. Reserpina y los análogos de guanetidina tienen en común 2 efectos adversos: hipotensión postural y un bloqueo generalizado de la neurotransmisión simpática. Guanetidina se ha asociado a eyaculación tardía y diarrea.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 1

- *PRazosin*
- *TERazosin*
- *DOXazosin*

Antagonismo en los receptores postsinápticos alfa1-adrenérgicos.

La prazosina evita la vasoconstricción por la noradrenalina. Los efectos posteriores de la noradrenalina son reducidos por el mecanismo de retroalimentación, ya que los receptores presinápticos alfa2-adrenérgicos no están bloqueados por la prazosina y pueden ser ocupados por ello por la noradrenalina, activando de ese modo la vía de realimentación

MECANISMO DE ACCION

El prazosín como prototipo de éste grupo son simpaticolíticos que actúan como antagonistas de receptores alfa 1 en las arteriolas y vénulas, por tanto el mecanismo tisular de acción es la inhibición del efecto constrictor de vasos sanguíneos. Como se muestra el mecanismo en la figura 3 (16)

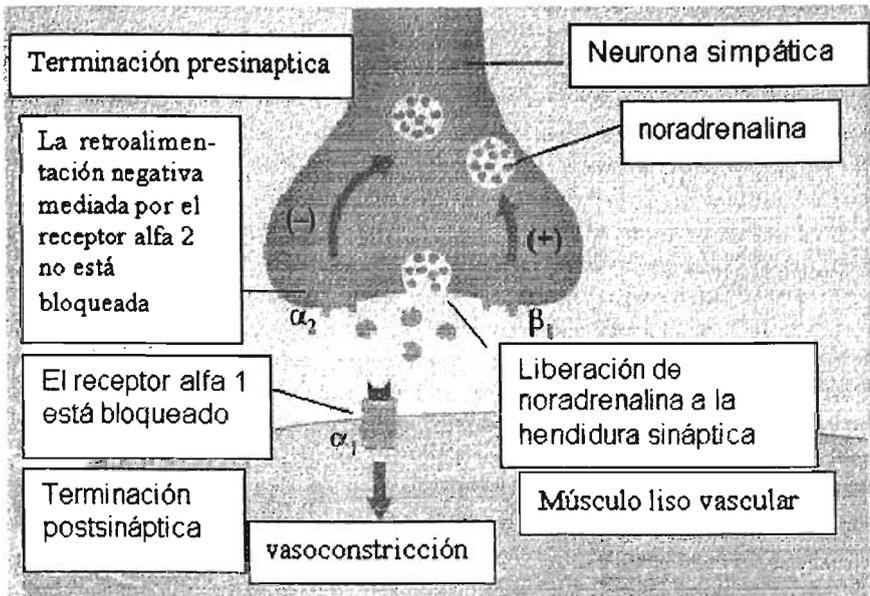


Figura 3 Mecanismo de acción de los fármacos alfa 1

Farmacodinamia: es un fármaco bloqueante α_1 selectiva, produce disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial por su efecto vasodilatador secundario al bloqueo de los receptores α_1 . No produce taquicardia refleja y es más efectivo en posición supina. Con el uso crónico se produce tolerancia por retención de agua y sodio, por lo que debe adicionarse un diurético para mantener su actividad antihipertensiva.

Farmacocinética: administrado por vía oral es bien absorbida a nivel intestinal; sufre un metabolismo de primer pasaje hepático sustancial; su vida media plasmática es de 2 a 4 hrs, pero su vida media biológica es mayor por lo que puede administrarse cada 12 hrs. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia hepática los niveles plasmáticos aumentan. Para el tratamiento de la HTA la dosis media diaria es de 5 mg.

Efectos adversos:

- Disminución de concentración plasmática de triglicéridos postural
 - Disminuye colesterol total
 - Disminución de LDL-Colesterol y VLDL
 - Aumenta niveles de HDL-Colesterol
 - Debilidad
 - Fatiga
 - Cefalea
- *Hipotensión
*Vértigo
MENORES: * Sedación
* Sequedad de boca
* Disminución de eyaculación

El Prazosin puede producir el “**efecto de la primera dosis**” que consiste en una caída brusca de la presión arterial y bradicardia que lleva al síncope que se produce con la primera toma del fármaco, de causa no bien aclarada, se presenta con más frecuencia en pacientes deplecionados de volumen (uso de diuréticos, poca ingesta de agua, etc).

Usos terapéuticos: puede utilizarse en HTA leve, moderada o severa sola o asociada a otras drogas. Está especialmente indicada en la HTA del feocromocitoma, HTA inducida por IMAO más tiramina, discontinuación de clonidina; en esta circunstancia en general se la utiliza asociada a β -bloqueantes.

(19)

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

- Disminuye resistencia periférica
 - Disminuye la presión venosa
 - A largo plazo el efecto vasodilatador persiste pero la fuerza de contracción, gasto cardiaco y renina vuelven a lo normal
 - No se modifica el flujo sanguíneo renal
 - Producen hipotensión postural dependiendo del volumen plasmático
 - Inducen retención de sal y agua por lo que deben asociarse a un diurético
- } aumenta la fuerza de contracción y
Actividad de renina plasmática

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES BETA ADRENERGICOS

NO SELECTIVOS

* *PROPRANOLOL*
* *ALPRENOLOL+*
* *CARTEOLOL+*
* *PINDOLOL+*

CARDIOSELECTIVOS

* *METOPROLOL*
* *ACEBUTOLOL+*
* *ESMOLOL*
* *PRACTOLOL*

MIXTOS, BETA Y ALFA1

* *CARVEDILOL*
* *LABETALOL*
* *PRIZIDILOL*

+ *Fármacos con actividad agonista parcial o (simpáicomética intrínseca)*

MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo molecular de acción se considera que es un antagonismo competitivo de receptores Beta adrenergicos.

- Los antagonistas de receptores beta adrenérgicos pueden actuar en el SNC reduciendo el tono simpático, en el corazón reduciendo el gasto cardiaco y en el riñón reduciendo la producción de renina y en consecuencia de angiotensina II.
- Presentan reducción de resistencia periférica, probablemente debido a estimulación de receptores beta 2 adrenergicos que median la vasodilatación. Los bloqueadores beta adrenérgicos generan efectos que no parecen depender de la renina en especial cuando se utilizan dosis altas.

MECANISMOS POR LO QUE LOS BETA-BLOQUEADORES DISMINUYEN LA TENSION ARTERIAL NO DEPENDIENTES DE LA RENINA

- Alteración del control en S.N.C
- Cambio de sensibilidad de los barorreceptores
- Alteración de la función de neuronas adrenérgicas periféricas
- Aumento de la biosíntesis de prostaciclina

NO SELECTIVOS:

El propranolol útil para reducir la presión arterial en la hipertensión leve moderada, antagoniza las catecolaminas a los receptores B1 y B2. tanto su eficacia en el tratamiento de hipertensión como la mayoría de sus efectos tóxicos se deben al bloqueo Beta. El propranolol disminuye la presión sanguínea como resultado primario de una reducción del gasto cardíaco.

La inhibición de la producción de renina por catecolaminas (mediada por receptores B1) es probable como efecto del propranolol, deprimiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El antagonismo B2 puede conducir a una mala perfusión tisular y a broncoespasmo, especialmente en pacientes con enfermedad vascular periférica y asmáticos.

CARDIOSELECTIVOS:

Describe los antagonistas de receptores B 1 adrenérgicos, aunque esos agentes lleguen afectar a todos los tejidos que expresen ese tipo de receptor. Los antagonistas cardioselectivos como atenolol y metoprolol, antagonizan los efectos de la adrenalina y noradrenalina sobre la frecuencia cardiaca, pero tienen menos efectos sobre las vías aéreas que los antagonistas no selectivos. No son del todo inocuos para tratarse en asmáticos excepto en circunstancias especiales.

MIXTOS, BETA Y ALFA1

Los fármacos como labetalol y carvedilol, bloquean receptores B1 y A1 adicional con una proporción de antagonismo mayor hacia B1 (10:1) Carvedilol, (4:1) para labetalol.

Estos fármacos disminuyen la presión sanguínea por medio de una reducción de la resistencia vascular periférica sin ningún cambio en la frecuencia cardiaca o en el gasto cardíaco.

El labetalol, es útil en urgencias hipertensivas.

ANTAGONISTAS BETA ADRENERGICOS CON ACCION AGONISTA PARCIAL DEL RECEPTOR ADRENERGICO (BETA BLOQUEADORES CON ACTIVIDAD SIMPATICOMIMETICA INTRINSECA).

El pindolol es uno de los fármacos que inhiben la hiperactividad simpática, pero estimulan parcialmente los receptores Beta si el tono simpático es bajo. (Beta bloqueador con actividad intrínseca simpaticomética)

EFFECTOS ADVERSOS

ANTAGONISTAS BETA ADRENERGICOS SIN ACTIVIDAD INTRINSECA SIMPATICOMIMETICA

1. Aumenta los triglicéridos en plasma
2. Disminuye HDL- colesterol y proteínas de alta densidad

ANTAGONISTAS BETA ADRENERGICOS CON ACTIVIDAD INTRINSECA SIMPATICOMIMETICA

1. Poco o ningún efecto sobre lípidos sanguíneos
2. Aumenta HDL- colesterol
3. La supresión repentina induce síndrome de supresión el cual puede desencadenar angina de pecho e infarto agudo al miocardio.
4. No usarse con AINES ya que reducen la síntesis de prostaciclina

VASODILATADORES:

ACCION DIRECTA:

ARTERIOLES Y VENULARES

* NITROPRUSIATO DE SODIO

MINOXIDIL Y

* NITRATOS Y NITRITOS ORGANICOS

DIAZOXIDO

ARTERIOLES

* HIDRALACINA,

NITROPRUSIATO DE SODIO

Se utiliza por vía intravenosa para reducir rápidamente la presión sanguínea en una urgencia hipertensiva con semi-vida, corta de 30 a 40 segundos.

MECANISMO DE ACCION

Causa relajación de los vasos mediante el aumento de GMPc en las células del músculo liso vascular al estimular la actividad de la guanilil-ciclasa y de ese modo se logra la disminución de la presión sanguínea. Su mecanismo de acción molecular de ese efecto es llevado a cabo por el óxido nítrico (NO) ya que el nitroprusiato es un profármaco que se degrada espontáneamente en el interior de las células del músculo liso.

A diferencia del minoxidil, hidralacina, diazóxido y otros vasodilatadores arteriolares, el nitroprusiato solo causa incremento moderado de la fuerza de contracción y reducción general de la demanda miocárdica de oxígeno.

FARMACOCINETICA

Inicio de acción 30 segundos, Su efecto hipotensor máximo aparece en menos de 2 minutos y al suspenderse el efecto desaparece antes de 3 min. Su metabolismo en el músculo liso se inicia por reducción que va seguida de liberación de cianuro y después de NO, el cianuro se metaboliza mediante la rodanasa hepática hacia tiocianato, que se elimina casi por completo en orina, la vida media de eliminación del tiocianato es de 3 días en pacientes con función renal normal y es mas prolongado en pacientes con insuficiencia renal.

Los **efectos adversos** a corto plazo se deben a :

- Vasodilatación excesiva con hipotensión y las consecuencias de la misma
- Acumulación tóxica de cianuro que genera acidosis láctica grave si se proporciona mas de 5 mcg/kg/min

- Los niveles plasmáticos de tiocianato durante la administración prolongada de nitroprusiato no debe de exceder de 0.1mg/ ml

NITRATOS ORGANICOS

Los nitratos orgánicos son ésteres poliólicos del ácido nítrico, y los nitritos orgánicos son ésteres del ácido nitroso, son nitrovasodilatadores que actúan sobre casi todo el músculo liso.

MECANISMO DE ACCION

Al igual que otros compuestos nitrosos y sustancias que contienen óxido de nitrógeno activan la guanil-ciclasa y aumentan la síntesis de GMPc en músculo liso y otros tejidos.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS CARDIOVASCULARES.

Nitratos y nitritos orgánicos son dilatadores del músculo liso arterial y venoso, bajas concentraciones de nitroglicerina producen dilatación de las venas, que predomina sobre la de las arteriolas.

La administración rápida de dosis elevadas de nitratos orgánicos disminuye la presión sistólica y diastólica y el gasto cardiaco, con palidez, debilidad, mareos, desencadena taquicardia refleja y aumento adrenérgico de la contractilidad.

FARMACOCINETICA

La biotransformación de los nitratos orgánicos es resultado de hidrólisis reductora catalizada por la enzima hepática **glutación-nitrato orgánico reductasa**. Convierte los ésteres de nitrato orgánico liposolubles en metabolitos desnitrados más hidrosolubles y nitrito inorgánico.

Concentraciones plasmáticas máximas de nitroglicerina se encuentran 4 minutos después de la administración sublingual; el compuesto tiene una vida media de 1 a 3 minutos.

Efectos adversos

Cefalalgia

Desvanecimiento, debilidad y otras manifestaciones de hipotensión postural con isquemia cerebral.

Aumento de presión intraocular, precipitando glaucoma

Exantema medicamentoso principalmente con el tetranitrato de pentaeritrol.

HIDRALACINA

MECANISMO DE ACCION

Útil en casos de hipertensión leve a moderada, fármaco de segunda o tercera línea.

Produce aumento del GMPc consecutivo a la producción de la guanililciclasa, que produce relajación del músculo liso en los vasos de resistencia precapilares.

Se ha asociado la vasodilatación con una estimulación potente del SNS, lo cual da como resultado incremento de la fuerza de contracción y de la contractilidad, aumento de la actividad de renina y de la retención de líquidos

La hidralacina estimula la liberación de Nad, a partir de terminaciones nerviosas simpáticas y aumenta de manera directa la contractilidad.

Produce disminución selectiva de la resistencia vascular en la circulación en corazón, cerebro y riñón.

FARMACOCINETICA

Se absorbe bien por tubo digestivo pero la biodisponibilidad es baja, el compuesto es acetilado para hacerse inactivo esto ocurre en intestino o en hígado o ambos. Su vida media es de una hora, el efecto hipotensivo máximo luego de la ingestión ocurre luego de 30 a 120 min., su efecto hipotensivo dura hasta 12 horas.

Efectos adversos

Cefalea, desvanecimiento, nauseas, rubor, hipotensión, palpitations, taquicardia y angina de pecho. Después de su aplicación en pacientes con arteriopatía coronaria puede aparecer isquemia miocárdica grave o infarto manifiesto, no es recomendable en pacientes mayores de 40 años, induce retención de sal.

Reacciones inmunológicas: Síndrome de lupus, padecimiento similar a la enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis, glomerulonefritis.

USOS CLINICOS

Es utilizada para la hipertensión del embarazo y por vía parenteral para los casos de urgencia hipertensiva durante el embarazo.

MINOXIDIL.

Efectivo en hipertensión grave y en presencia de Insuficiencia renal.

MECANISMO DE ACCION

Es un vasodilatador más eficaz que la hidralacina, funciona en el nivel molecular mediante la activación de los canales de K^+ sensibles al ATP; por lo que la membrana del músculo liso se hiperpolariza y la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo L se reduce.

Minoxidil se administra 1 o 2 veces al día, al igual que la hidralacina debería acompañarse de un diurético y un antagonista de receptores adrenérgicos para evitar aumentos reflejos del gasto cardíaco la retención de líquidos.

* El minoxidil desarrolla una compleja acción sobre los riñones ya que produce vasodilatación renal, pero la hipotensión sistémica producida por el fármaco en ocasiones disminuye el Flujo sanguíneo renal. En la mayoría de los hipertensos que toman minoxidil, hay mejoría de la función renal, en especial si la disfunción de los riñones es consecuencia de hipertensión.

FARMACOCINETICA

- Se absorbe bien por tubo digestivo
- Su concentración máxima se alcanza 1 hora después
- Sufre metabolismo mediante la sulfotransferasa hepática a su forma activa, minoxidil N-O sulfato
- Solo 20% del medicamento absorbido se excreta sin cambios por orina
- Vida media plasmática es de 3-4hrs.
- La duración de acción es hasta de 24hrs.

EFFECTOS ADVERSOS

- Retienen sal y agua
- Efectos cardiovasculares (aumenta la fuerza de contracción, consumo cardíaco de oxígeno)
- Hipertriosis

Dosis inicial 1.25mg con incremento gradual hasta 40mgc/12 a 24hrs.

DIAZOXIDO

Fármaco con efecto exclusivamente arteriolar, con mismo mecanismo de acción que minoxidil, usado en urgencia hipertensiva en situaciones donde no se cuenta con bomba de infusión para su administración y no es factible una vigilancia estrecha como en el caso de nitroprusiato.

- Incrementa el flujo sanguíneo coronario, cerebral y renal
- Una sola inyección IV rápida a dosis de 50 – 100mg a intervalos de 5 a 10 minutos reduce la P.A. en el transcurso de 30s; mostrando su efecto máximo a los 3-5min.

EFFECTOS ADVERSOS

- o Retención de sodio y agua
- o Hiperglucemia
- o Taquicardia
- o Isquemia miocárdica
- o Isquemia cerebral

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO, CANALES L.

BENZOTIAZEPINAS

*Verapamilo

FENILETILALQUILAMINAS

* Diltiazem

DIHIDROPIRIDINAS

* Nifedipina *Amlodipina * Isradipina * Nicardipina

CANALES T.

* Tetralinas * Mibefradil

MECANISMO DE ACCION.

Estos fármacos inhiben el movimiento transmembranal del calcio disminuyendo así sus concentraciones intracelulares, disminuyen la tensión arterial al relajar el músculo liso arteriolar y aminorando la resistencia vascular periférica (RVP).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES:

Los bloqueadores del calcio desencadenan una refleja descarga simpática mediada por barorreceptores, en el caso de las dihidropiridinas se presenta taquicardia leve a moderada por estimulación adrenérgica del nodo sinoauricular, en el caso de verapamil y diltiazem producen efectos cronotrópicos negativos directos, así como inotropismo neg., pero puede ser contrarrestado por la estimulación adrenérgica.

Estos fármacos producen una vasodilatación periférica el cuál induce a un aumento de la circulación venosa y aumento del gasto cardiaco (excepto éste último efecto con verapamil y diltiazem que produce inotropismo (-)).

Verapamil aumenta la presión al final de la diástole, a largo plazo pueden inducir hipertrofia ventricular izquierda la cuál contribuye a disfunción diastólica.

Efectos hipotensivos severos se presentan cuando la vasoconstricción refleja que producen está disminuida con el uso concomitante de un bloqueador alfa adrenergico.

Las dihidropiridinas son el grupo más selectivo de los vasos, prototipo –Nifedipina-, y tienen poco efecto sobre la conducción cardiaca.; Verapamil y diltiazem son menos selectivos de los vasos y pueden afectar el nodo auriculo-ventricular, causando bloqueos, sobre todo si se usan con un bloqueador beta adrenérgico.

FARMACOCINETICA.

Los bloqueadores del calcio tienen un comienzo de acción rápido, aprox. A los 10min. Y disminuyen la tensión sanguínea de 30 a 40 min. de su administración. Son bien tolerados en ancianos con niveles de renina baja

EFFECTOS ADVERSOS.

Dihidropiridinas más efectos vasculares: cefalalgia, rubor, desvanecimiento, edema periférico. Inhiben contracción del esfínter esofágico superior, y con verapamilo estreñimiento.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Estos fármacos incrementan su eficacia con el uso concomitante de un inhibidor de la ECA, metildopa, antagonistas Beta-adrenérgicos (amlodipina, isradipina, nicardipina) verapamilo, incrementa concentraciones plasmáticas de digoxina; Hipotensión excesiva con el uso de quinina; Existe antagonismo con rifampicina y verapamilo, carbamacepina-verapamil/diltiazem, fenobarbital y fenitoína con verapamilo; se sinergizan sus efectos con bloqueadores de la histamina.

INHIBIDORES DE LA E.C.A

- Captopril, Benacepril, Fosinopril
- Enalapril, Lisinopril, Cilazapril

MECANISMO DE ACCION.

Los inhibidores de la ECA actúan inhibiendo la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, y como consecuencia una disminución de la formación de aldosterona, así como también incremento de los niveles de bradicinina y prostaglandinas vasodilatadoras.)

Existen otros mecanismos implicados en la mejoría del paciente hipertenso al utilizar inhibidores de la ECA:

- 1) Activa el sistema caliceína-cinina en el corazón y el tejido vascular regresando la hipertrofia cardiaca y además inhibiendo la respuesta hiperplásica del músculo liso arterial.
- 2) Modula el metabolismo de glucosa por el aumento de las cininas (ramipril)
- 3) Aumenta los niveles de óxido nítrico y prostaglandinas
- 4) Reducen la resistencia periférica con escaso cambio en la FC o el GC. (16)

En una síntesis puede aceptarse que la principal acción farmacológica de estas sustancias, se deriva de su capacidad de inhibición de la ECA, lo que se traduce en el organismo, en una disminución de los niveles de angiotensina II y un incremento en la actividad de bradicinina.

Todo ello provoca a nivel hemodinámico un efecto de reducción de la resistencia vascular periférica, con vasodilatación tanto arteriolar como venular, que ocasiona finalmente una caída significativa de la presión arterial sistémica y proporciona, en el caso de que exista un fallo cardíaco congestivo, una mejoría de la función de bomba del corazón, con aumento del volumen de expulsión y del gasto cardíaco, al reducirse tanto el factor de precarga como el de postcarga como se indica en la figura 4.

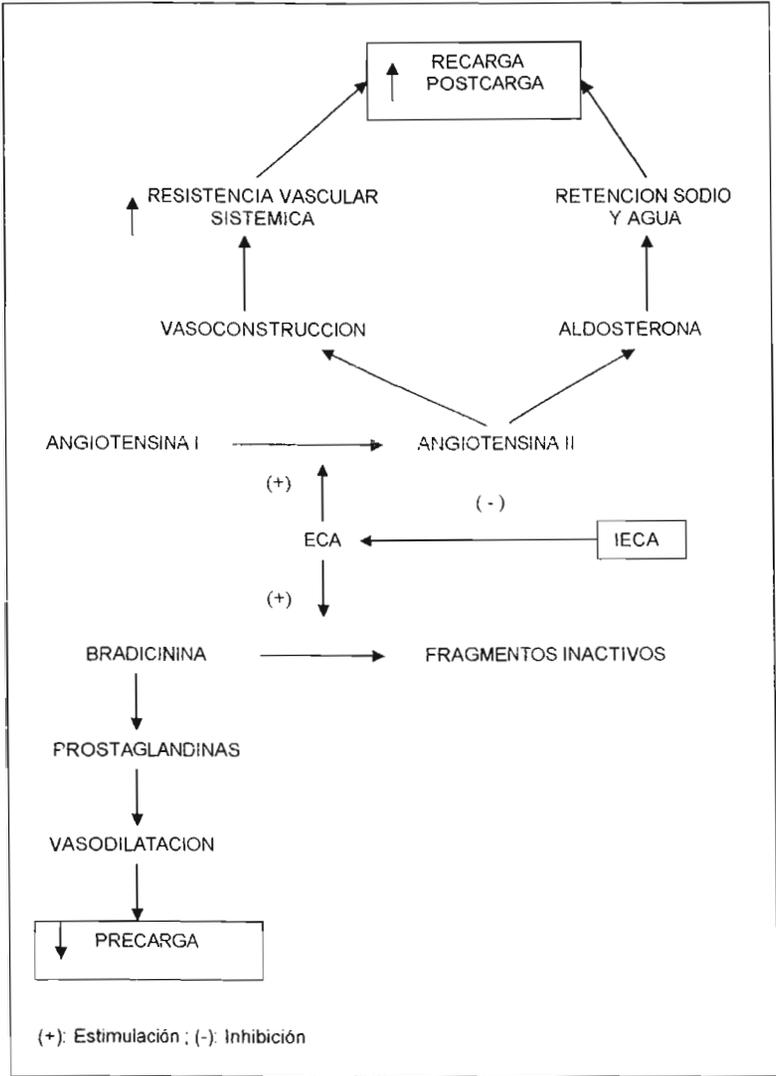


Figura 4 Mecanismo de acción de los fármacos IECA. (18)

Efectos de los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (ECA).

Los inhibidores de la ECA reducen las concentraciones de angiotensina II (vasoconstrictora) y elevan las concentraciones de bradicininas (vasodilatadoras). La acumulación de bradicinina que se muestra en la parte inferior de la figura es el resultado de la acción de los inhibidores de la ECA sobre la cininasa II. Observar que cininasa II y ECA son realmente la misma enzima (peptidil-dipeptidasa).

Adicionalmente, producen también un aumento en el flujo plasmático renal, por disminución de su resistencia vascular, pero sin incrementar la filtración glomerular, debido a que la vasodilatación que originan, es mayor en el territorio de la arteriola eferente que en el de la aferente, lo que tiene una importancia capital para poder explicarse ciertos efectos adversos que inducen.

Estos fármacos disminuyen la presión arterial al reducir la precarga (por disminución de aldosterona) , reducen la postcarga al disminuir el efecto de las catecolaminas y los niveles séricos de angiotensina II y aumentar los niveles de sustancias vasodilatadoras como óxido Nítrico y prostaciclina.

La interacción con diuréticos aumenta el efecto hipotensor y existe antagonismo con los AINES, por su efecto bloqueador de síntesis de prostaglandinas. **(16)**

Este comportamiento farmacológico es cualitativamente idéntico para todos los fármacos del grupo, existiendo diferencias entre ellos, sólo en el orden cuantitativo, es decir, en la potencia para inhibir al enzima, sin que ello comporte por otra parte, en la práctica clínica, en la que se utilizan a dosis equipotentes, distintos niveles de eficacia terapéutica.

Al contrario, hay que destacar que no existen al respecto diferencias de carácter significativo. Únicamente puede resaltarse como hecho diferenciador en este sentido, el efecto vasodilatador adicional, no dependiente de la inhibición de la ECA, que se atribuye en algunos trabajos de experimentación animal, a los medicamentos que contienen un grupo sulfhidrilo, como ligando del zinc.

Parece ser que tales grupos sulfhidrilo, estimulan particularmente, la producción de prostaglandinas de acción vasodilatadora. De confirmarse esta hipótesis en la clínica humana, ello potencialmente podría representar una mayor eficacia terapéutica para este tipo de sustancias, en comparación con las demás

Estos fármacos, en conjunto, se caracterizan por ser en general bien tolerados por los pacientes, presentando un perfil de efectos secundarios poco relevante, por lo que a la frecuencia y severidad de los mismos se refiere. Los primeros, como es lógico, son comunes a todos los fármacos del grupo, y de entre ellos cabe destacar por su mayor trascendencia en clínica, la tos y el angioedema.

El angioedema por su parte, de carácter raro o infrecuente, es el más grave de todos ellos, ya que puede conducir al paro respiratorio y aun a la muerte del paciente. Se cree, aunque no se ha demostrado, que ambas reacciones son secundarias al efecto que producen estas sustancias sobre la formación de bradicinina o prostaglandinas.

La tos constituye la reacción adversa más frecuente y se manifiesta generalmente como tos seca o no productiva. En la tabla VIII se ejemplifican los principales efectos adversos de los IECA's.

PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS FARMACOS IECA
RELACIONADOS CON LA INHIBICION DE LA ECA
- ANGIOEDEMA
- TOS
- HIPOTENSION
- HIPERPOTASEMIA
- INSUFICIENCIA RENAL FUNCIONAL (*)
NO RELACIONADOS CON LA INHIBICION DE LA ECA
- DEPRESION MEDULA OSEA (NEUTROPENIA) (**)
- PROTEINURIA / SINDROME NEFROTICO (**)
- EXANTEMAS CUTANEOS
- ALTERACIONES SENTIDO GUSTO
(*).- En casos de estenosis de la arteria renal (bilateral o asentada sobre un riñón solitario) y por mayor dilatación de la arteriola glomerular eferente.
(**).- De aparición infrecuente.

TABLA VIII. PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS FARMACOS IECA

Con respecto a estos efectos, a nivel de comparación, hay que puntualizar que el estado más actual de conocimientos no permite establecer diferencias significativas, entre los medicamentos del grupo. Y ello, a pesar de que en la literatura se describen en ocasiones, tantos por ciento de incidencia, distintos de unos a otros. Teniendo en cuenta que su mecanismo de producción, supone una extensión de la propia acción farmacológica, parece más razonable imputar tales diferencias a la menor experiencia clínica acumulada con algunos de ellos, aunque esta afirmación habrá de ser aceptada o rechazada en el futuro, cuando la influencia de este factor tienda a desaparecer. En cuanto a los otros efectos secundarios incluidos en la tabla, conviene señalar que, al inicio, cuando se comercializó el primer representante de este grupo de fármacos (captoprilo), tales reacciones no deseables se relacionaron exclusivamente con la presencia del grupo sulfhidrilo en la estructura de la molécula, como condición imprescindible para su presentación. De ser ello cierto, podrían establecerse diferencias entre

unos medicamentos y otros por este concepto, como quiera que la mayoría de los más recientes, contienen un grupo carboxilo, en sustitución del sulfidrilo correspondiente. Actualmente, se conoce que estos efectos son más bien dosis-dependientes, por lo que ya no es posible aceptar como válido el argumento anterior. A las dosis utilizadas hoy en día en clínica, las incidencias de aquéllos recogidas en la literatura, tienden a aproximarse entre unos fármacos y otros, por lo que las supuestas diferencias a este respecto, pueden justificarse de nuevo por la distinta experiencia clínica existente con cada uno de ellos. (13)

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II (ATII)

Descubiertos hace dos décadas. El prototipo fue la salarasin, pero dado que es un péptido, no es activo por vía oral y por vía IV es inmunogénico. La síntesis de antagonistas no peptídicos de receptores de la angiotensina II abre un nuevo espectro terapéutico para el clínico. Difieren de los inhibidores de la ECA en que no afectan la síntesis de angiotensina II, pero sí su interacción con el receptor ATI. Como una familia nueva de medicamentos se desconocen sus efectos a largo plazo, la incidencia de tos es menor comparada con los inhibidores de la ECA así como la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardiaca. (16)

El sistema renina-angiotensina aldosterona juega un papel integral en la fisiopatología de la hipertensión ya que afecta a la regulación del volumen de líquido, balance electrolítico y volumen sanguíneo. La renina cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I que por acción de la enzima convertidora (ECA), se convierte en la sustancia activa angiotensina II (AII). Esta sustancia desarrolla potente vasoconstricción, secreción de aldosterona y activación simpática que contribuyen al desarrollo de hipertensión. Pero además este sistema está implicado no solo en la vasoconstricción sino también en procesos de remodelación miocárdica y arritmogénesis característicos de la insuficiencia cardiaca. Hasta hace unos años, este sistema solamente se podía interrumpir

utilizando los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Los ARA-II son una familia de antihipertensivos que también actúan sobre el sistema renina angiotensina, pero en nuestro país losartan, valsartan, irbesartan, candesartan y telmisartan.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan bloqueando la unión de la Angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina (AT1) presentes en la pared arterial y otros tejidos. Como consecuencia de este bloqueo se produce una inhibición del efecto vasopresor y liberador de aldosterona. Al no bloquearse la síntesis de AII esta podría actuar sobre los receptores tipo 2 de la angiotensina (AT2) produciendo vasodilatación y otros efectos beneficiosos como angiogénesis, aumento de la conductancia al K^+ , etc., aún no conocidos del todo.

Esta diferencia en el mecanismo de acción entre los IECA y los ARA-II tiene algunas implicaciones teóricas. Por un lado, el bloqueo del sistema renina-angiotensina es más específico al actuar únicamente a nivel de receptor, permitiendo niveles plasmáticos de AII que pueden seguir actuando en otros receptores (AT2). Además a diferencia de los IECA, estos medicamentos no interfieren en la degradación de bradicinina y por tanto al no producirse su acumulación no ocasionarían los efectos adversos derivados de la misma, como por ejemplo la tos. Sin embargo, este hecho tiene como contrapartida que no se produce el efecto vasodilatador de la bradicinina, por lo que este grupo de fármacos carecería de los efectos beneficiosos de los IECA que se derivan de este sistema. Las implicaciones de eficacia clínica que pueden tener estas diferencias en las distintas indicaciones tanto de IECA como de ARA-II no están claras.

Se muestra en la figura 5 el mecanismo de acción

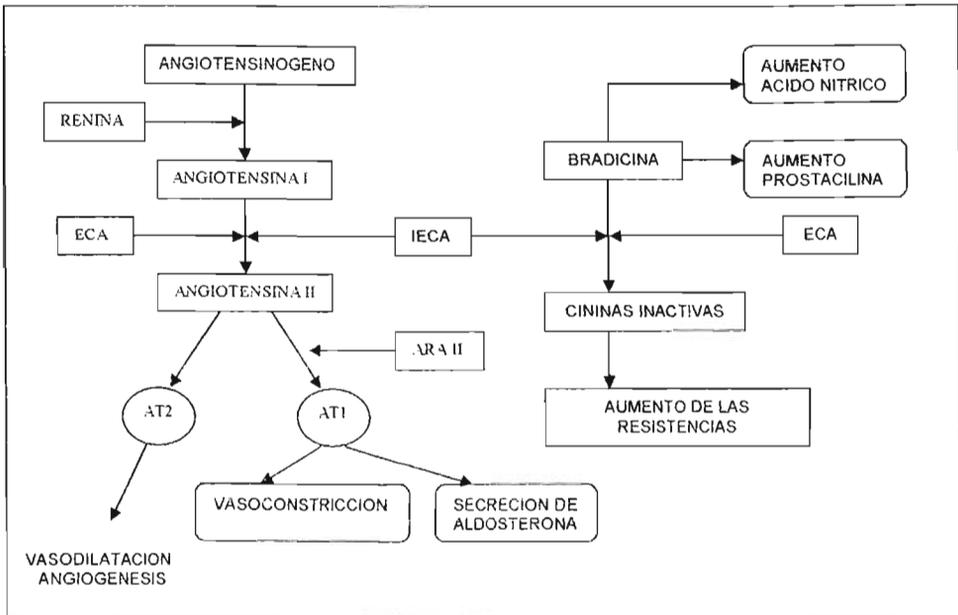


Figura 5 Mecanismo de acción de los fármacos ARA II

Todos los ARA-II han demostrado ser igual de eficaces, a la hora de bajar las cifras tensionales, que los antihipertensivos clásicos (enalapril, atenolol, nifedipino, hidroclorotiazida, amlodipino...), aunque estos ensayos eran todos a corto plazo y sin datos de morbi-mortalidad. De todos los ARA-II comercializados, losartan fue el primero y es el que más ensayos y estudios posee. Actualmente, se encuentran en marcha varios ensayos con ARA-II que pretenden valorar el papel de estos fármacos en la disminución de morbi-mortalidad asociada a la disminución de cifras tensionales. Ensayos preliminares indican que estos medicamentos pueden contribuir a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda asociada con la hipertensión crónica. Los efectos antihipertensivos de los ARA-II aumentan al asociarse con diuréticos tiazídicos debido a su efecto sinérgico y, de hecho, asociados a hidroclorotiazida (HTZ) han mostrado igual eficacia antihipertensiva que captopril + HTZ o enalapril + HTZ. Los ARA-II han presentado en ensayos

preclínicos efectos aditivos al asociarlos con IECA potenciando el efecto antihipertensivo e incrementando el flujo sanguíneo renal, aunque no se sabe las implicaciones prácticas que pueden tener estos datos. Losartan se diferencia de los otros ARA-II por ser uricosúrico, siendo el mecanismo de este efecto desconocido así como su relevancia clínica.

Los estudios clínicos sugieren que ningún ARA-II es superior a otro en el paciente hipertenso a dosis equipotenciales

Efectos adversos. El perfil de efectos adversos es similar para todos estos fármacos, siendo los más frecuentes cefalea, mareos y fatiga. También se han descrito infección de vías respiratorias superiores, dolor de espalda y efectos adversos a nivel gastrointestinal con telmisartan (náuseas, dispepsia y dolor abdominal). En general son bien tolerados y la diferencia más importante con los IECA es la práctica desaparición de la tos como efecto adverso. En cambio en cuanto al angioedema, efecto adverso grave pero poco frecuente de los IECA, no parece haber diferencias ya que se han comunicado varios casos asociados a losartan y valsartan lo que indica el desconocimiento en el mecanismo de producción. La incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardíaca y sin historia de enfermedad renal anterior, es similar con losartan y captopril.

Precauciones, contraindicaciones, interacciones

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se han asociado con daño y/o muerte fetal o neonatal, por tanto no deben utilizarse durante el embarazo y tampoco durante la lactancia ya que se desconoce la cantidad real de este tipo medicamentos en la leche. Valsartan, candesartan y telmisartan también están contraindicados en alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis y valsartan y telmisartan en alteración renal grave y pacientes en diálisis.

Se han constatado interacciones de losartan con ketoconazol, cimetidina y rifampicina, aunque parece que no obligan a modificar la pauta de tratamiento. Este tipo de interacción a nivel de citocromo P450 no se ha descrito con valsartan, irbesartan o candesartan. Una interacción significativa es la que se produce entre telmisartan y digoxina en la que los niveles de digoxina se pueden elevar hasta un 20%. Cuando se administran con alimentos, losartan sufre una mínima alteración en su biodisponibilidad, mientras que telmisartan, candesartan e irbesartan no se modifican y valsartan reduce su biodisponibilidad en un 50%. Al igual que los IECA no deben ser prescritos de forma simultánea con suplementos de potasio ni con diuréticos ahorradores de potasio. **(17)**

4.0 Metodología

Se realizó una evaluación de fármacos antihipertensivos usados por los pacientes de una clínica de beneficencia, mediante un estudio fármacoepidemiológico transversal observacional prospectivo, a través de la revisión de las historias clínicas y entrevistas a pacientes así como el empleo de perfiles terapéuticos en su seguimiento.

Los resultados surgen del estudio de 40 pacientes hipertensos abarcando un periodo de estudio de 4 meses en una población de tercera edad mixta, es decir, hombres y mujeres, con edades entre los 55 y los 70 años, los cuales acuden a consulta para seguir el monitoreo de su tratamiento o por otras sintomatologías.

La aplicación de las entrevistas directamente al paciente permitió recabar toda la información suficiente para evaluar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que presentaban en los distintos casos.

El seguimiento con el perfil terapéutico se hizo con base a los datos obtenidos en la primera entrevista y el registro de datos posteriores en otras entrevistas realizadas a los pacientes.

Esta población en particular acude frecuentemente ya que se trata de una clínica de beneficencia la cual cuenta con especialistas para tratar casos particulares en ancianos como son geriatras, cardiólogos, urólogos, entre otros, a un costo accesible de consulta, con la ventaja de que la clínica cuenta con un botiquín el cual se encarga de dar, medicamento si lo hay con el propósito de completar la terapia del paciente sin costo alguno.

En el servicio de botiquín se encuentran farmacéuticos pasantes de la FESC de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, este departamento brinda además de un servicio farmacéutico, la captación de los diversos medicamentos que donan

los representantes médicos, clínicas y organizaciones de beneficencia donde el Químico Farmacéutico atiende las prescripciones médicas y así como la dispensación de los medicamentos requeridos por el paciente

El resultado de los datos obtenidos en la aplicación de entrevistas y el perfil terapéutico se registra en tablas que precisan las reacciones adversas e interacciones farmacológicas detectadas y se procede al análisis y creación de gráficos para constatar los datos.

Los formatos tanto de la entrevista como del perfil terapéutico se incluyen en los anexo. 1 y 2 (Págs.194-195)

5.0 Resultados

Al realizar el estudio de farmacovigilancia través de la interpretación de historia clínicas y de la aplicación de entrevistas así como el llenado del perfil terapéutico a los pacientes ancianos que acudían a consulta, se recopilaron datos sobre las interacciones farmacológicas y reacciones adversas mas frecuentes en pacientes ancianos en el tratamiento de la hipertensión arterial, los cuales se tratan en las tablas que se presentan a continuación.

Las tablas 1a – 1h, resumen el desarrollo de la aplicación de entrevistas a los pacientes ancianos hipertensos por vez primera.

Las tabla 2a y 2b, tratan la aparición de RAMS e IF del seguimiento realizado a pacientes con terapia antihipertensiva a través de la elaboración de perfiles terapéuticos y entrevistas posteriores a la primera.

La tabla 3a trata los medicamentos empleados conjuntamente por ancianos en su tratamiento farmacológico los cuales interaccionan con fármacos antihipertensivos.

Las Tabla 4a y 5a así como los gráficos 1 y 2 tratan la incidencia de las reacciones adversas mas frecuentes observadas en general, y por los fármacos antihipertensivos respectivamente.

5.0 Resultados:

TABLA 1a RAM'S E INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA DETECTADAS EN LA PRIMERA ENTREVISTA.				
PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
1	CO DIOVAN -ARAII (valsartan, e hidroclorotiazida) ZESTRIL –IECA (lisinopril)	ARAII + IECA aumento reversible de las concentraciones de litio y toxicidad. ARA II + otro antihpertensivo produce potencializacion	Dolor de cabeza, palpitaciones insomnio.	Suspende el fin de semana la toma de Zestril.
2	ADALAT (nifedipino) calcio antagonista CAPOTENA –IECA (captopril)	La suma de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor.	dolor cabeza, ardor plantas del pie, dolor torácico.	El nifedipino que compra es medicamento similar
3	CAPOTENA –IECA (captopril)	La aspirina puede disminuir el efecto del captopril en especial con renina baja.	dolor cabeza, mareo, tos, garganta reseca.	Suspende medicamentos que el hospital no le proporcione.
4	CAPOTENA –IECA (captopril) Cozaar ARA II (losartan)	ARAII + IECA aumento reversible de las concentraciones de litio y toxicidad. ARA II + otro antihpertensivo produce potencializacion	temblor, falla la respiración, tos, flemas.	paciente diabetico
5	HIGROTON 50 diuretico tiazidico (clortalidona) angiotrofin calcio antagonista (Diltiazem)	Los diuréticos potencializan la acción de los fármacos antihpertensivos como los calcio antagonistas.	dolor cabeza, mareos, diarrea.	paciente diabetico.

Tabla 1a Resultados recopilados tras entrevistar por primera vez a los pacientes hipertensos.

Paciente	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
6	CAPOTENA –IECA (captopril)	el alcohol modifica la acción del fármaco antihipertensivo	tos garganta reseca, dolor de cabeza,.	toma rompopo en la mañana.
7	GLIOTEN- IECA (enalapril) SELOKEN ZOK betabloqueador (metoprolol) NORVAS calcio antagonista amlodipino	IECA + betabloqueador potencializan su efecto hipotensor. betabloqueador con calcio antagonistas produce efectos inotropicos negativos y cronotropicos y un efecto aumentado. Con el uso de aspirina se atenúa el efecto hipotensor	cansancio, dolor cabeza, palpitaciones tos	Paciente con problemas coronarios y preoperatorio.
8	SELOPRES ZOK metoprolol betabloqueador e hidroclorotiazida – Diurético	la tiazida produce un efecto aditivo con el betabloqueador.	pies frios tos, dolor estomacal.	toma medicamento con café.
9	CAPOZIDE captopril –IECA e hidroclorotiazida – Diurético	la leche puede alterar la absorción del fármaco.	palpitaciones , dolor cabeza, tos, dolor en rodillas.	toma los medicamentos disueltos en leche.
10	APROVEL ARA II Angiotrofin calcio antagonista LOGIX betabloqueador + calcio antagonista	el efecto hipotensor se aumenta con la agregación de estos tres tipos.	dolor de cabeza, estomacal y de espalda; mareos.	toma con jugo de frutas el med. (toronja)

Tabla 1b Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
11	CAPOTENA (captopril) –IECA	la absorción del fármaco se ve afectada al tener deficiencias ezimaticas.	Dolor de cabeza, tos, garganta reseca.	no puede consumir alimentos verdes.
12	CAPOTENA –IECA (captopril)	con el uso de aspirina se atenúa el efecto hipotensor.	dolor cabeza, diarrea, ansiedad, hiperactividad.	toma risperdal que es un medicamento controlado.
13	NORVAS calcio antagonista Angiotrofin calcio antagonista	Con ranitidina tienen estos fármacos alteraciones farmacocinéticas.	dolor cabeza, mareos.	tiene una politerapia que incluye 10 medicamentos.
14	CAPOTENA –IECA (captopril) NORVAS calcio antagonista (metoprolol) betabloqueador	IECA + betabloqueador potencializan su efecto hipotensor. betabloqueador con calcio antagonistas produce efectos inotropicos negativos y cronotropicos y un efecto aumentado.	dolor de cabeza, tos, diarrea, pies fríos , garganta reseca.	paciente diabético que toma los med. con café o leche.
15	Hizaar losartan (ARAII) hidroclorotiazida (DT) NORVAS calcio antagonista	existe un efecto aumentado entre ambos medicamentos.	dolor cabeza, tos, dolor estomacal garganta reseca, mareos	paciente diabetico. toma los med con leche o tè.

Tabla 1c. Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
16	Ramipril IECA seloken zok betabloqueador (metoprolol)	IECA + betabloqueador potencializan su efecto hipotensor con el uso de aspirina se atenúa el efecto hipotensor.	dolor de cabeza, mareos, nauseas.	toma rompopo en la mañana.
17	ADALAT (nifedipino) calcio antagonista	el refresco modifica la farmacocinética del medicamento.	dolor de rodillas, garganta reseca, mareos	toma piroxicam en exceso, y toma los med. con refresco.
18	CARDURA doxazosina antihipertensivo de acción periférica	al disolverlos en agua se modifica la absorción del fármaco.	dolor de cabeza, garganta reseca. mareos	paciente con falla renal disuelve los medicamentos en agua.
19	RENITEC-IECA clortalidona diurético tiazidico	hay un efecto aditivo entre los dos fármacos	palpitaciones, tos, dolor estomacal garganta reseca.	toma vioxx y paracetamol en exceso.
20	CAPOTENA –IECA (captopril) clortalidona diurético tiazidico	hay un efecto aditivo entre los dos fármacos.	dolor de cabeza, tos.	toma con jugo de frutas el med.

Tabla 1d Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
21	coversyl-IECA perindopril	con el uso de aspirina se atenúa el efecto hipotensor	Dolor de cabeza, palpitaciones,	antes que coversyl tomaba captopril.
22	GLIOTENSIDE enalapril –IECA hidroclorotiazida (DT)	con el uso de aspirina se atenúa el efecto hipotensor y puede presentarse daño renal.	dolor brazos, tos, garganta reseca, tos	usa anticoagulantes, y los med los toma con leche.
23	CO-DIOVAN – ARAI valsartan ZESTRIL –IECA lisinopril	ARAI + IECA aumento reversible de las concentraciones de litio y toxicidad. ARA II + otro antihipertensivo produce un efecto aditivo.	dolor cabeza, garganta reseca.	Toma los med con leche
24	CAPOTENA –IECA (captopril)	la cafeína puede alterar la absorción del fármaco.	garganta reseca, agitación.	toma los med con café.
25	MICARDIS PLUS telmisartan ARAII hidroclorotiazida (DT)	el efecto hipotensor esta potencializado al consumir un diurético + un ARAII	garganta reseca, tos.	automedicación en la dosis.(excede la dosis)

Tabla 1e. Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
26	captopril IECA HIGROTON 50 diurético tiazidico (clortalidona)	los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos	tos mareos	paciente obeso.
27	adalat oros calcio antagonista (nifedipino)	La cafeína produce una elevación transitoria en la presión arterial	mareo. nauseas	paciente diabético toma el med con café
28	CAPOTENA –IECA (captopril)	Los antiinflamatorios no esteroideos pueden atenuar el efecto hipotensor.	tos dolor de cabeza garganta reseca.	Paciente con falla renal.
29	CAPOTENA –IECA (captopril)	los antiinflamatorios no esteroideos pueden atenuar el efecto farmacológico.	tos garganta reseca	Toma muy frecuentemente antiinflamatorios.
30	APROVEL –ARAI (irbesartan) lasix diurético de asa	Los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos como ARAII	dolor de cabeza mareos. tos	Suspende los med en las fiestas.

Tabla 1f Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

PACIENTE	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
31	CAPOTENA IECA (captopril) CARDURA doxazosina antihipertensivo de acción periférica	la dosis de doxazosina se deben disminuir. la ingesta de aluminio magnesio modifican la absorción de los fármacos.	tos, agruras	falla renal
32	AVAPRO- ARAII irbesartan con hidrociorotiazida (DT)	el efecto aditivo se da con la tiazida, el consumo del diurético + ARAII potencializa el efecto.	dolor cabeza, mareo, salpullido, tos, garganta reseca tos. e hipotensión	paciente intoxicado el cual completa el tratamiento fuera de horario.
33	HYTRIN antihipertensivo beta adrenergico ATACAND (ARAII) candesartan	el efecto hipotensor aumenta con esta combinación.	dolor cabeza, tos, garganta reseca.	toma los med con leche caliente.
34	INDERALICI beta bloqueador (propranolol) ALADACTONE Diurético ahorrador de K espironolactona	La cafeína produce una elevación transitoria en la presión arterial. hay una interacción a nivel de receptores beta potencializando el efecto hipotensor.	tos, garganta reseca	toma los med con café.
35	APROVEL –ARAII irbesartan	No se detecto alguna	garganta reseca, cólicos, tos.	paciente asmático.

Tabla 1g. Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

Paciente	TIPO(S) DE ANTIHIPERTENSIVO	I. F. DETECTADAS	RAM'S Q PRESENTA	OBSERVACIONES
36	CAPOTENA IECA (captopril)	los antiinflamatorios no esteroideos pueden atenuar el efecto farmacológico	garganta reseca, tos	paciente diabético
37	CO DIOVAN -ARAII (valsartan, e hidroclorotiazida) ZESTRIL -IECA (lisinopril)	ARAII + IECA aumento reversible de las concentraciones de litio y toxicidad. ARAII + otro antihipertensivo produce un efecto aditivo. valsartan con alimentos reduce su biodisponibilidad en un 50%	tos, garganta reseca	paciente obeso
38	Hizaar losartan (ARAII) hidroclorotiazida (DT)	con alimentos, losartan sufre una mínima alteración en su biodisponibilidad	tos, garganta reseca.	Toma los medicamentos con café y alimentos.
39	SELOKEN ZOK betabloqueador (metoprolol) INDERALICI beta bloqueador (propranolol)	hay una interacción a nivel de receptores beta potencializando el efecto hipotensor	dolor de cabeza mareos, tos, hipotensión.	paciente con crisis hipertensas frecuentes.
40	COZAR ARAII losartan	con alimentos, losartan sufre una mínima alteración en su biodisponibilidad	tos dolor de cabeza cólicos	paciente diabético, toma los medicamentos con alimentos.

Tabla 1h. Resumen del desarrollo de las entrevistas de primera vez a pacientes hipertensos

Tabla 2a resultados del seguimiento a pacientes con terapia antihipertensiva a través de la elaboración de perfiles terapéuticos.

fármaco(s) antihipertensivos de inicio	Cambio de terapia antihipertensiva por el seguimiento.	RAM's e IF posteriores al cambio de terapia.	observaciones
metoprolol betabloqueador CO DIOVAN - ARAII (valsartan, e hidroclorotiazida)	ZESTRIL –IECA (lisinopril) metoprolol betabloqueador	dolor de cabeza, ansiedad. IECA + betabloqueador potencializan su efecto hipotensor	el paciente presento un incremento en la presión arterial, al inicio por no tomar el metoprolol.
CAPOTENA IECA (captopril)	TENORMIN BETABLOQUEADOR (atenolol)	mareo, temblor,	la PA en este caso disminuyo.
CAPOTENA – IECA (captopril) Cozaar ARA II (losartan)	CAPOTENA –IECA (captopril) ANGIOTROFIN calcio antagonista	tos, dolor de cabeza. la asociación de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor	el cambio de terapia fue en base al costo del Cozaar
NORVAS calcio antagonista ANGIOTROFIN calcio antagonista	ANGIOTROFIN calcio antagonista CAPOTENA IECA (captopril)	dolor de cabeza, tos la asociación de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor	el cambio de terapia fue en base al costo del Norvas.
CAPOTENA IECA (captopril)	coversyl-IECA perindopril	no presenta RAM'S se suspendió la toma de aspirina.	tras la suspensión de aspirina y el cambio de medicamento se normalizo la presión.

Tabla 2a. Las RAM'S son el resultado de entrevistas posteriores al cambio de medicamentos. Aquí se abarca a todos aquellos pacientes donde se realizo un seguimiento farmacológico a través de la elaboración de perfiles terapéuticos así mismo las IF mas Importantes están reportadas en esta tabla en cuanto a las soluciones pertinentes que se buscaron para efectuar una terapia efectiva.

Tabla 2b resultados del seguimiento a pacientes con terapia antihipertensiva a través de la elaboración de perfiles terapéuticos.

fármaco(s) antihipertensivos de inicio	Cambio de terapia antihipertensiva por el seguimiento.	RAM's e IF posteriores al cambio de terapia.	observaciones
MICARDIS PLUS telmisartan ARAII hidroclorotiazida (DT)	ATACAND ARAII candesartan	garganta reseca	Disminuyo las dosis del antihipertensivo a la mitad.
CAPOTENA IECA (captopril)	Zestoretic IECA lisinopril + hidroclorotiazida (DT)	tos, dolor de cabeza. La asociación de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor	La PA en este caso disminuyo. Además de cambiar sus hábitos en la toma del medicamento.
AVAPRO ARAII irbesartan con hidroclorotiazida (DT)	AVALIDE - ARAII irbesartan	tos, dolor de cabeza.	el cambio de medicamento se dio por una hipotensión al paciente.
CAPOTENA IECA (captopril) HIGROTON 50 diuretico tiazidico (clortalidona)	la dosis del diuretico se ajusto al doble	dolor de cabeza, tos la asociación de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor	el ajuste se realizo de acuerdo a la medición de PA que estaba muy alta.
SELOKEN ZOK betabloqueador (metoprolol) INDERALICI beta bloqueador (propanolol)	CAPOTENA IECA (captopril) SELOKEN ZOK betabloqueador (metoprolol)	tos, dolor de cabeza. la asociación de los dos fármacos aumenta el efecto hipotensor	se provoco una hipotensión en la combinación de los dos beta bloqueadores por lo cual se cambio el 2º por IECA

Tabla 2 b. Los medicamentos que fueron modificados en el seguimiento con perfil terapéutico se denotan en la tabla.

Tabla 3a

Principales interacciones farmacológicas entre los fármacos antihipertensivos y medicamentos suministrados en la terapia antihipertensiva en pacientes ancianos

GRUPO DE ANTIHIPERTENSIVO	MEDICAMENTOS CONSUMIDOS EN LA TERAPIA	INTERACCIONES FARMACOLOGICAS
IECA	(ácido acetilsalicílico, fenilbultazona, indometacina)	disminuyen la acción antihipertensiva del ramipril y otros IECA.
ARAI	ketoconazol, cimetidina	interacción a nivel de citocromo P450
	telmisartan y digoxina	los niveles de digoxina se pueden elevar hasta un 20%
BETABLOQUEADORES	Antiarrítmicos: fenitoína, lidocaína, o verapamilo,	los efectos cardíacos se incrementan y pueden ser peligrosos.
CALCIO ANTAGONISTA	verapamilo o diltiazem,	efectos sobre el corazón, incrementados al uso de nifedipina por los reflejos simpáticos que desencadena
DIURÉTICOS (tiazidicos)	AINE'S, indometacina	Reducen el efecto antihipertensivo y producen un aumento del volumen de orina.
	hipoglucemiantes	Atenúan el efecto del hipoglucemiante elevando la concentración de glucosa en sangre.

Tabla 3a. En esta tabla se registran las Interacciones Farmacológicas entre los medicamentos antihipertensivos y los medicamentos que consumen algunos de los pacientes entrevistados, a los cuales se les realizó un seguimiento farmacológico en sus terapias. En esta tabla solo se encuentran los medicamentos que interaccionan con antihipertensivos que fueron registrados en las entrevistas posteriores a la primera

Tabla 4a incidencia de las reacciones adversas mas frecuentes.
La tos fue la RAM mas frecuente.

Tabla 4a Reacciones adversas mas frecuentes datos obtenidos por la suma de las tablas 1a, 1b,.....1h			
Tos	Dolor de cabeza	Garganta reseca	mareos
27	22	21	13

Tabla 5a Reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por fármacos antihipertensivos

Los IECAS fueron los medicamentos mas utilizados y por ello sus RAMS parecen ser las mas frecuentes la tos y dolor de cabeza, los calcio antagonistas ocasionan mareos y los ARA II garganta reseca.

Tabla 5a Reacciones adversas mas frecuentes ocasionadas por fármacos antihipertensivos datos tomados de las tablas 1a,1b,1h			
Tos	Dolor de cabeza	Garganta reseca	mareos
IECA - 18	IECA - 12	ARAII 7	Calcio antagonistas 6

5.1 Gráficos.



Grafico 1. Se muestra las reacciones adversas mas frecuentes producidas por los fármacos antihipertensivos en general. Datos tomados de la tabla 4a

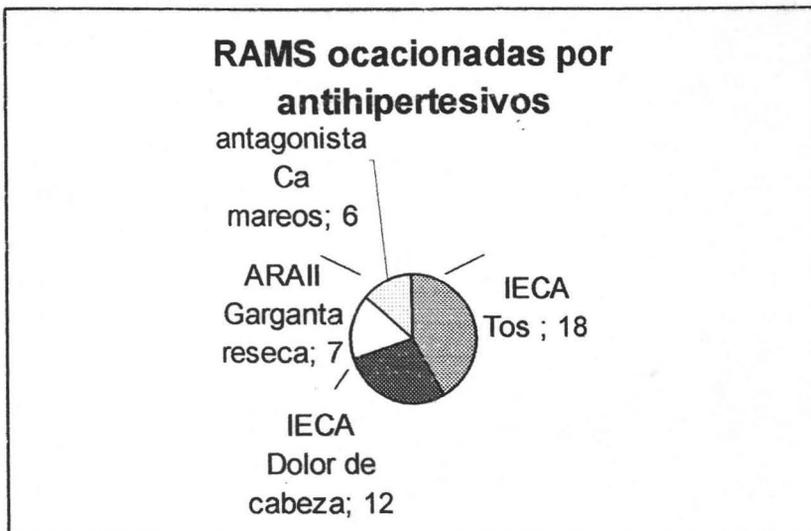


Grafico 2. Reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por fármacos antihipertensivos. Datos tomados de la tabla 5a.

6.0 Análisis de Resultados

Los resultados obtenidos en este estudio de farmacovigilancia comprendidos en un periodo de 4 meses son suficientes para hacer un análisis de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas más frecuentes en ancianos hipertensos, que consumen fármacos antihipertensivos incluyendo a la mayoría de los grupos en los cuales están clasificados dichos fármacos. Dichos datos están recopilados en las tablas anteriores, y fueron obtenidos a través de la aplicación de entrevistas y revisión de historias clínicas así como el subsecuente seguimiento farmacológico en el uso del perfil terapéutico.

Fármacos antihipertensivos IECAS.

En la tabla 1a (secc. 5.0 pág. 154, caso 5), se encuentran los resultados obtenidos en el estudio prospectivo, dentro de los cuales las terapias con antihipertensivos utilizan uno solo de ellos o una combinación de éstos, en lo concerniente al uso de los IECAS las RAM'S más frecuentes son el dolor de cabeza y la tos seca, y sus interacciones farmacológicas fueron en gran número, mayor a todos los demás fármacos debido a su toma como primera elección, en la clínica, aun así son un grupo de fármacos que se han situado, por su eficacia, y su baja toxicidad en el primer escalón de la terapia antihipertensiva, su uso recurrente se da tomando en cuenta el factor económico, en la clínica de beneficencia se le da relevancia a este factor ya que la mayoría de los pacientes son de escasos recursos.

Ejemplificado este factor es importante considerar que en hospitales y clínicas, se hace caso omiso de los esquemas de primera elección de los medicamentos antihipertensivos, y se tiende a preferir en primera instancia el uso de los IECAS, sin tomar en cuenta las reacciones adversas que estos ocasionan.

Describiendo con mayor detalle las interacciones que los pacientes pueden tener debido a sus hábitos en la toma de medicamentos como lo es la toma conjunta con los alimentos, (tablas 1c, 1e, secc. 5.0, págs. 156,158 caso 14, 23,24) los IECA, con la excepción hecha del captopril y el lisinopril, son profármacos en los que el radical que se une a la ECA se esterifica con el fin de mejorar la absorción en el tracto gastrointestinal. La absorción por vía oral es muy favorable, pero puede verse afectada por la ingesta de alimentos, junto con estos fármacos. Esta interacción es más evidente en el caso del captopril (debido a la interacción del grupo sulfhidrilo con los grupos tioles de los alimentos), cilazapril y perindopril y no afecta al quinapril, el enalapril y el lisinopril. (10)

Considerando que un medicamento antiácido se utiliza con mucha frecuencia en la clínica, con pacientes con terapia antihipertensiva, se efectúa otra interacción ya que el lisinopril, ve alterada su biodisponibilidad oral con la administración simultánea de antiácidos tipo hidróxido magnésico o aluminico, se retrasa la absorción y afecta al tiempo máximo de la concentración de la forma activa, lo que no llega a tener repercusiones clínicas. La bioactivación tiene lugar principalmente a nivel hepático (fenómeno de primer paso) mediante hidrólisis enzimática y desesterificación que liberará el metabolito responsable de la acción terapéutica, aunque el proceso puede iniciarse en la mucosa gastrointestinal. Los metabolitos activos tienen una mayor liposolubilidad, lo que implica una mayor facilidad para alcanzar los órganos diana. (27)

El hecho de que los profármacos requieren de una activación previa provoca la aparición de un período de latencia en la actividad terapéutica. El tiempo máximo de la forma activa oscila entre las 0,9 horas del captopril y las seis horas del lisinopril y no parece tener relevancia en lo que a la acción terapéutica se refiere. (10)

La unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es extensa (> 95 por 100), para el benazepril, quinapril y fosinopril. Esto posibilita interacciones por

desplazamiento y condiciona un volumen de distribución pequeño. En el extremo opuesto se encuentra al captopril, lisinopril y enalapril, con porcentajes de unión reducidos y una distribución corporal elevada, sobre todo en riñones y corazón.

El ajuste de la dosis es necesario en ancianos (no en el caso del fosinopril, salvo que exista insuficiencia renal y/o hepática añadidas) (tabla 1 f, secc. 5.0, pág. 159 caso 28), ya que este tipo de pacientes suelen presentar una biodisponibilidad aumentada y una eliminación renal disminuida con respecto a la población joven. En el anciano se procede administrando una dosis inicial menor a la correspondiente y ajustando la dosis en función de la respuesta. **(10)**

La aparición de tos seca en los pacientes ancianos hipertensos es la reacción adversa mas frecuente en la toma de IECAS, (tablas 1a, b, c,...1h, secc 5.0. págs. 154-161 casos 3,4,6,7,9,11,14, 19,20,22, 26,28,29,31, 36, 37) estos fármacos inhibidores de la enzima convertidora presentan un nivel moderado de toxicidad, con efectos secundarios relativamente frecuentes, pero generalmente leves y transitorios. No producen efectos adversos específicos, sino que la mayor parte de éstos derivan de las acciones cardiovasculares del fármaco, especialmente de tipo vasodilatador.

Los efectos adversos más frecuentes encontrados en la literatura son: tos (principalmente en captopril y ramipril), cefalea (benazepril, lisinopril, ramipril, fosinopril), rash (captopril, lisinopril), náuseas, (quinapril, lisinopril), hiperkaliemia y síntomas de hipotensión. **(27)** Otros efectos adversos, mucho menos frecuentes, son: reducción excesiva de la presión arterial (efecto de la primera dosis), ansiedad, disminución de la libido, tinnitus y trastornos cardiovasculares. **(10)**.

Debido a lo anterior se le puede adjudicar como principal reacción adversa a los IECAS la presencia de tos, (grafico 1, sección 5.1 pág. 166) aunque dentro del análisis de acuerdo a los resultados reportados, (tablas 1a, b, c,...1f, secc 5.0. págs. 1154-159 casos 1,2,3,6,7,9,10,11,12,14, 16, 20,23, 28,) se tomaría en

cuenta también como principal la presencia de dolor de cabeza y en una proporción también significativa la de la garganta reseca.

Fármacos antihipertensivos IECAS con otros antihipertensivos ó uso con AINES.

En el caso de los pacientes ancianos cuando se administra un diurético ahorrador de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida) a paciente tratado con fármacos inhibidores de la enzima convertidora, el efecto antihipertensivo se adiciona, pudiendo originar una reducción excesiva de la tensión arterial. (tabla 1g, sección 5.0 pág. 159, caso 34) Por tanto, deberá suspenderse si es posible el tratamiento diurético unos días antes de comenzar con el IECA. Si ello no es posible, se disminuirá la dosis del inhibidor de la enzima convertidora, ajustándola posteriormente en función de la respuesta terapéutica. Por otra parte, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA pueden tener niveles de potasio en suero normales, aunque se han descrito casos de hiperkaliemia. Este efecto puede ayudar a reducir la hipokaliemia inducida por los diuréticos tiazídicos. (10).

Para prevenir problemas coronarios la mayoría de los pacientes hipertensos tratados en la clínica están prescritos con la toma de aspirina, (tablas 1b, 1c, 1d, 1e, secc. 5.0 págs. 155-158 casos 7, 12, 16, 21, 22,) sin atender que algunos antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, fenilbultazona, indometacina) disminuyen la acción antihipertensiva del ramipril y otros IECA. (10) Por lo que se debe de suspender, o evaluar en todo momento si la toma de aspirina esta ayudando a dicha prevención o está afectando la terapia antihipertensiva.

Como se aprecia, (tablas 1a, 1b...1h secc. 5.0 págs. 154-161) hay muchas asociaciones entre fármacos antihipertensivos, en lo concerniente a los IECAS: La asociación de los IECAS con otros antihipertensivos como Betabloqueadores,

(tablas 1b, c, d secc. 5.0 págs. 155-158 casos 7, 14,16,). Calcio antagonistas (tablas 1a, c, secc. 5.0 págs. 156-157 casos 2, 7,14) y antihipertensivos de acción periférica (tabla 1 f, secc 5.0 pág.159 caso 31) pueden aumentar el efecto hipotensor aunque no necesariamente producir un efecto aditivo. (27)

Esto debe analizarse ya que en los casos estudiados del seguimiento, se vio que estos fármacos se asocian sin evaluar a largo plazo si es necesaria esta asociación permanentemente.

La asociación de IECA con diuréticos es recomendable dado la interacción entre los dos fármacos produce un efecto aditivo, (tablas1a, b, d, e, f, g, secc. 5.0 págs. 154-161 casos 1,9, 20, 22, 26, 32, 37,) se puede observar que estas combinaciones solo se dan en algunos casos donde se debe de monitorizar la dosis para no provocar una hipotensión.

En otros casos la combinación de IECA con ARA II es eficaz en la disminución de la presión en crisis antihipertensivas, su uso combinado refleja en varios casos ARA II + IECA provoca un aumento reversible de las concentraciones de litio y toxicidad.

ARA II + otro antihipertensivo produce potencialización del efecto hipotensor. En las tablas 1a, 1e, (secc. 5.0 págs. 154, 157 casos 1, 4, 23,) se aprecia que la combinación de ARAII + IECA se emplea en varios casos, aunque la recomendación es que solo se prescriba ARA II cuando los IECAS causan una reacción adversa considerable, como es la tos seca.

Fármacos antihipertensivos ARA II

En cuanto a los ARA II se han constatado interacciones de losartan con ketoconazol, cimetidina y rifampicina, aunque parece que no obligan a modificar la pauta de tratamiento. Este tipo de interacción a nivel de citocromo P450 no se ha descrito con valsartan, irbesartan o candesartan. Una interacción significativa es la que se produce entre telmisartan y digoxina en la que los niveles de digoxina se

pueden elevar hasta un 20%. Cuando se administran con alimentos, losartan sufre una mínima alteración en su biodisponibilidad, (tablas 1c, h, secc. 5.0 págs. 156, 160 casos 15, 38,40) mientras que telmisartan, candesartan e irbesartan no se modifican y valsartan reduce su biodisponibilidad en un 50%. Al igual que los IECA no deben ser prescritos de forma simultánea con suplementos de potasio ni con diuréticos ahorradores de potasio. (17)

Siguiendo las recomendaciones actuales del Joint National Committee on Hypertension (JNC VI) así como de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión, para el manejo de la hipertensión, los ARA-II no son antihipertensivos de primera elección. (17)

Lo anterior no se contempla por el personal médico en esta clínica de beneficencia, y tampoco consideran la sugerencia de la elección del antihipertensivo ideal, se toma por un hecho que los ARAII son una buena primera elección, como consecuencia de una falta de información, y de acuerdo a que los ARAII son los medicamentos que mas frecuentemente se les puede obsequiar por el servicio de botiquín a los pacientes para el inicio de su terapia.

En la hipertensión esencial no asociada a otras patologías, no deberían desplazar a aquellos medicamentos con gran experiencia de uso y que además han demostrado ser útiles en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a la HTA (diuréticos y β -bloqueantes). En aquellos pacientes que según su patología asociada a la HTA (nefropatía, postinfarto, diabetes) un IECA sería el antihipertensivo de elección, parece que pueden ser los mas útiles, si se descartaran las RAM'S que ellos ocasionan, hasta el momento en los ensayos publicados no parece que sean los más eficaces, y todavía faltan datos que permitan considerarlos como sustitutos de éstos a los ARA II. (17)

Hay que tener en cuenta que el grupo de los IECA sigue creciendo, y que los ARA-II lo están haciendo con incrementos muy altos por lo que es de imaginar que los ARA-II se están utilizando como primera elección en pacientes con

hipertensión esencial. (tablas 1e, f, g, h, secc. 5.0 págs. 158-161 casos 25, 32, 35,40,) Es preocupante ver cómo medicamentos que escasamente llevan dos años comercializados, están alcanzando cuotas de mercado superiores a otros avalados por muchos años de uso y, lo que es más importante, por estudios que demuestran su utilidad para disminuir la morbi-mortalidad por HTA. (17)

Por lo tanto, con base a los datos existentes al día de hoy y a la evidencia mostrada por los ensayos publicados con estos medicamentos, el uso de los ARA-II debe limitarse a los pacientes que necesitan un IECA para el tratamiento de su HTA o su patología asociada y que no lo toleran fundamentalmente debido a la tos seca que producen en algunos pacientes. losartan es el ARA-II con más antigüedad en el mercado y por tanto del que se tiene más información y con mayor número de indicaciones reconocidas. Después de la comercialización de losartan ninguno de los otros ARA-II ha demostrado ser más eficaz o mejor tolerado en las diferentes indicaciones en que se han ensayado (17)

Los pacientes hipertensos ancianos que utilizan ARA II en su mayoría continúan presentando tos seca y garganta reseca, (tablas 1a, c, e, f, g, h secc. 5.0 págs. 143-150 casos 4, 15, 25, 30, 32, 35, 37,38,40) como signos frecuentes, por lo cual se debe de valorar de acuerdo al análisis anterior, si ayudó el cambio de un IECA por un ARA II, el cual se comprende en cuanto a que los pacientes normalizaron su presión arterial y aunque no se corrigieron las RAM'S, y las IF se reportaron bajas.

En general los ARA II son bien tolerados y la diferencia más importante con los IECA es la desaparición de la tos como efecto adverso, lo cual solo ocurrió en dos ocasiones. (tablas 1a, c, sección 5.0, págs. 154-156 casos 1, 10). La incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardiaca y sin historia de enfermedad renal anterior, es similar con losartan y captopril.

Fármacos antihipertensivos ARA II en asociación con otros antihipertensivos.

La asociación de los ARAII al igual que los IECA en pacientes ancianos hipertensos se dan en combinación con la hidroclorotiazida, (tablas 1a, c, d, e, f, g, secc. 5.0 págs. 154-161 casos 1, 15, 25, 32, 37, 38) aumentando además del efecto, su costo en el mercado, y se puede apreciar de acuerdo al seguimiento farmacológico que los pacientes discontinúan su tratamiento, o son dependientes de la clínica para llevarlo a cabo completamente.

Los efectos antihipertensivos de los ARA-II aumentan al asociarse con diuréticos tiazídicos debido a su efecto sinérgico y, de hecho, asociados a hidroclorotiazida (HTZ) han mostrado igual eficacia antihipertensiva que captopril + HTZ o enalapril + HTZ. Los ARA-II han presentado en ensayos preclínicos efectos aditivos al asociarlos con IECA potenciando el efecto antihipertensivo e incrementando el flujo sanguíneo renal, aunque no se sabe las implicaciones prácticas que pueden tener estos datos. (17)

Fármacos antihipertensivos bloqueadores de calcio.

Los bloqueadores de calcio de acuerdo a los resultados, (tablas 1a, b, c, d, f, secc. 5.0 págs. 154- 159 casos 2, 5, 7, 10, 13, 14, 15, 17, 27, y el gráfico 2 sección 5.1, pag166) han probado tener como principal reacción adversa la aparición de mareos y en una frecuencia considerable la presencia de dolor de cabeza.

En los pacientes ancianos hipertensos observados, la efectividad de estos fármacos para disminuir la presión arterial es alta, y su asociación se debe de monitorear con mayor frecuencia.

La nifedipina puede provocar hipotensión arterial, edemas en miembros inferiores, cefaleas, mareos, sensación de calor y enrojecimiento en cara y cuello, náuseas,

vómitos; rara vez en pacientes con cardiopatía coronaria, puede producir fenómeno de robo de flujo coronario y agravamiento de la angina de pecho.

El verapamilo en un pequeño porcentaje produce enrojecimiento, prurito, mareos, constipación, parestesia, vértigo, edema de miembros inferiores.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, (tabla 1b, sección 5.0 pág. 155 caso 7) o con trastornos de la conducción arterio ventricular o con enfermedades del nodo sinusal, deben extremarse los cuidados sobre todo cuando se utiliza la vía intravenosa ya que en estos pacientes los efectos sobre el inotropismo y la conducción pueden agravar su situación. **(20)**

Fármacos antihipertensivos bloqueadores de calcio en combinación con otros medicamentos.

Por sus efectos sobre el corazón, la administración conjunta de betabloqueantes con verapamilo o diltiazem, deberá extremar los cuidados sobre el paciente.

La nifedipina por los reflejos simpáticos que desencadena es la indicada para administrarse junto con betabloqueantes. (tabla 1c, sección 5.0, pág. 156, caso 14). El diltiazem es el que menos efectos colaterales presenta, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar cefaleas, mareos, constipación y congestión nasal.

Sus interacciones farmacológicas al igual que los ARA II y los IECAS dan un efecto aditivo al combinarlo con los diuréticos.

Todos los bloqueantes de los canales de calcio pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo la nifedipina es el más potente vasodilatador arteriolar. y lo hace en concentraciones que tienen pocos efectos sobre el corazón.

Este medicamento puede ser utilizado por vía sublingual cuando se desea un descenso rápido de la presión arterial. Estos agentes pueden utilizarse en

combinación con otros medicamentos antihipertensivos, por ejemplo diuréticos y betabloqueantes. En pacientes con cardiopatía coronaria e hipertensión arterial, la combinación de un β bloqueante y un antagonista cálcico provee una base racional del tratamiento. De los antagonistas cálcicos, el más utilizado es la nifedipina. (tablas 1a, e, f, secc. 5.0 págs. 154, 157, 159 casos 2, 17, 27)

Dentro de los hábitos en la toma de medicamentos de los pacientes hipertensos el tomar los medicamentos con jugos de frutas es con una alta frecuencia, causa de interacciones farmacológicas tal es el caso del consumo de medicamentos con jugo de toronja. (tabla c, pág. 156, secc. 5.0 caso 10)

Por lo regular, la inhibición de la biotransformación de medicamentos es el mecanismo clínicamente más importante de interacciones farmacocinéticas.

Una interacción recién descubierta se basa en la inhibición de enzimas citocromo P450 específicas; ocurre cuando pacientes bajo tratamiento con ciertos medicamentos ingeridos con jugo de toronja. Éste, fresco o congelado, contiene un bioflavonoide, naringen, biotransformado en el hígado humano en naringenina. Dicho producto parece ser un inhibidor de CYP3A4, CYP 1A2 y CYP2A6, y reduce el metabolismo de primer paso en el hígado de algunos fármacos que son sustratos de estas enzimas, incluidos varios bloqueadores de los canales del calcio (felodipina, nifedipina, nimodipina y verapamil), ciclosporina, terfenadina, midazolam y cafeína. Como resultado, la biodisponibilidad oral de estos fármacos según se refleja por sus concentraciones en plasma y el área bajo la curva tiempo-concentración, se incrementa si la sustancia se toma luego de ingerir jugo de toronja. (2)

Fármacos antihipertensivos betabloqueadores.

En cuanto a los betabloqueadores los casos de hipotensión que se registraron, (tablas 1b, c, d, e, g, h, secc. 5.0 págs. 155-161 casos 7, 8, 10, 14, 16, 34, 39), no son debido a una alta eficacia del medicamento, si no que las dosis en los casos

que presentaron este signo, fueron altas, en un inicio de terapia, las cuales no eran bien controladas, al prescribirse el doble de la dosis terapéutica establecida. (27)

Los betabloqueantes tienen también una acción ansiolítica, principalmente cuando la génesis de la ansiedad se relaciona con un exceso de actividad simpática. En este caso reducen también el temblor, las palpitaciones, y la taquicardia, que se puede producir paralelamente. (21)

El dolor de cabeza resultó ser la reacción adversa mas frecuente en la utilización de estos fármacos que aunque su empleo no fue tan amplio como los IECAS o ARA II la aparición de este síntoma fue notable. (tablas 1b, c, d, e, g, h, sección 5.0, págs. 155-161 casos 7,10, 14, 16, 33, 39)

En los resultados observados en el tratamiento de la presión arterial en los pacientes ancianos hipertensos se puede ver que en aquellos donde la presión arterial no estaba controlada adecuadamente las dosis de fármacos betabloqueadores eran muy altas al principio del tratamiento, (tablas 1g, h, secc. 5.0, págs.160-161 casos , 34,39,) ello causó un cuadro de hipotensión y el cambio sucesivo de un fármaco de este tipo, se dió al no considerar que el efecto antihipertensivo por parte de los β bloqueantes se desarrolla lentamente, siendo evidente al cabo de 2-3 semanas de tratamiento. El mecanismo de la acción antihipertensiva, es complejo y se relaciona con la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la liberación de renina, un mecanismo central que tiene que ver con un reacomodamiento de los baroreceptores, y un efecto simpaticolítico central y la inhibición presináptica de la liberación de Na^+ . (21)

Fármacos antihipertensivos betabloqueadores en combinación con otros medicamentos.

Los β bloqueantes son útiles para el tratamiento de todas las formas clínicas de hipertensión arterial, sólo en la hipertensión leve, o en combinación con otros

fármacos antihipertensivos en la hipertensión moderada o grave. En tal sentido, la combinación con un diurético tiazídico que resulta es un efecto antihipertensivo aditivo. (tablas 1b, g, secc. 5.0, págs. 156, 160 casos 8, 34,) El efecto puede ser aún mayor, si se lo combina además con un vasodilatador.

En la búsqueda de una mayor eficacia en el tratamiento de la presión arterial en los pacientes tratados los efectos aditivos pueden observarse (y muchas veces es el efecto buscado) con el uso conjunto de β bloqueantes y antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, reserpina, inhibidores de la enzima de conversión, y bloqueantes de los canales de Ca^{++} . Cuando el propranolol se administra conjuntamente con antiarrítmicos como la fenitoina, lidocaína, quinidina, procainamida, o verapamilo, los efectos cardíacos se incrementan, y pueden ser peligrosos.

Al agregar un diurético tiazídico como se ha visto en algunas terapias antihipertensivas, (tabla 1b, secc. 5.0, pág. 155, caso 8,) el efecto se aumenta al combinar este grupo de antihipertensivos, la combinación de un β bloqueante, un diurético y el minoxidil (potente vasodilatador músculo trópico) controla la presión arterial, aún en pacientes resistentes a otros regímenes antihipertensivos. Los β bloqueantes no ocasionan habitualmente retención de agua y Na^+ . También se ha demostrado que en pacientes hipertensos fumadores, estos agentes producen una menor acción antihipertensiva. En tal caso los antagonistas β_1 selectivos poseen una mejor respuesta terapéutica. Los β bloqueantes reducen el flujo sanguíneo renal en forma inmediata, pero este efecto desaparece o se atenúa significativamente en tratamientos prolongados.

En cuanto a la asociación de estos fármacos se puede ver, (tablas 1b, g, h, secc. 5.0 págs.155-156, 159-160 casos 7, 8, 34,39) que sus combinaciones en los pacientes ancianos se dan con otros tipos de antihipertensivos ya que los β bloqueantes, pueden asociarse con nitro vasodilatadores (que son más útiles en las crisis anginosas) y con antagonistas de los canales de Ca^{++} . En este caso

debe vigilarse la presencia de una buena función ventricular. Los efectos son aditivos, aumentando la acción antianginosa de cada fármaco por separado.

En el afán por disminuir los riesgos vasculares de los pacientes hipertensos ancianos la combinación conjunta con agentes antiinflamatorios analgésicos no esteroideos, (AINES, indometacina) (tablas 1b, e, secc. 5.0 págs. 155,157 casos 7, 16,) puede reducir el efecto antihipertensivo de los β bloqueantes, posiblemente por anulación del efecto vasodilatador renal de las prostaglandinas. (21)

El efecto hipotensor de los β bloqueantes puede alcanzar en ocasiones gran intensidad. (tabla 2a, sección, 5.0 págs. 162 caso 2) Es un efecto adverso raro de acuerdo a la literatura y que en general ocurre en casos de terapéutica múltiple, con dosis altas de atenolol por ejemplo y que supone interacciones con otros medicamentos. En el paciente anciano, en el cuadro de hipotensión, se dió el efecto por utilizar dosis altas, y dos fármacos del mismo tipo juntos, (tabla 2b, sección, 5.0 pág. 163, caso 5) algo que se podía predecir, dado que es raro observar esta terapia conjunta.

Los β bloqueantes muy lipofílicos como el propranolol y el oxprenolol, podrían producir mayores acciones sobre el SNC por su mayor paso a través de la barrera hematoencefálica que los hidrofílicos (Atenolol, nadolol, por ejemplo), pero este supuesto no ha sido demostrado con claridad.

En los casos donde los ancianos hipertensos también padecen de diabetes se debe tener cuidado con las reacciones hipoglucémicas que pueden ocurrir por la administración de β bloqueantes, incluso en pacientes normales desde el punto de vista metabólico. El efecto se relaciona con el bloqueo de los receptores β_2 de los hepatocitos, cuya activación normalmente produce glucogenólisis e hiperglucemia. (tabla 1c, sección 5.0 pág. 156 caso 14)

En los pacientes ancianos que toman β bloqueantes y cuyo hábito es tomar sus medicamentos con las comidas la absorción de este antihipertensivo puede dificultarse, y de igual forma con la toma conjunta con ampicilina, hidróxido de aluminio y otros antiácidos. (tablas 2a, 2b, sección, 5.0 págs. 162-163, casos 1, 5) (21)

Por medio de la educación sanitaria se les explicó a los pacientes la importancia de tomar los medicamentos adecuadamente y fomentar buenos hábitos alimenticios, como a dejar definitivamente aquellos que son perjudiciales como fumar y beber alcohol puesto que en la mayoría de los tratamientos con medicamentos antihipertensivos β bloqueantes las interacciones a nivel del metabolismo son más importantes. Debe tenerse en cuenta que el propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, por ejemplo son eliminados principalmente por metabolismo hepático. Inductores enzimáticos como el fenobarbital, la rifampicina la fenitoína y el tabaquismo, incrementan la metabolización de estos agentes, y disminuyen su concentración plasmática.

Por el contrario, la cimetidina y aparentemente las fenotiazinas (clorpromazina y derivados), y otros neurolépticos inhiben el metabolismo del propranolol, labetalol, y metoprolol, incrementando su disponibilidad plasmática y potenciando sus efectos.(tabla 1h, sección 5.0, pág. 162 caso 39) (21)

Fármacos antihipertensivos diuréticos.

De acuerdo a los resultados se puede observar que todos los grupos de antihipertensivos estudiados se benefician al agregar en la terapia antihipertensiva el uso de un diurético. (tablas 1a, b, c,...h, secc. 5.0 págs. 155-161)

El efecto aditivo se da con el empleo de Diuréticos los cuales originan una eficacia mayor en la producción del efecto hipotensor, y en su asociación con otro antihipertensivo cualesquiera. (22)

Uno de los grupos más importantes de los antihipertensivos por su relevancia terapéutica son los diuréticos tiazidicos, (tablas 1a, b, c,...h, secc. 5.0 págs. 155-161) que son empleados en la mayoría de las terapias antihipertensivas como resultado de la adición del efecto farmacológico con el uso de otro antihipertensivo.

Los diuréticos tiazidicos son los más importantes desde el punto de vista terapéutico. Su uso es amplio en el tratamiento de todos los síndromes edematosos, en la hipertensión arterial, en la diabetes insípida y en la hipercalcemia con litiasis cálcica recurrente.

Las tiazidas son agentes de primera elección en el tratamiento de la hipertensión leve o moderada. Además son fármacos de base para el tratamiento de todo tipo de hipertensiones, en combinación con otros fármacos antihipertensivos que potencian sus efectos gracias a los diuréticos. La combinación de tiazidas, con otros antihipertensivos, de diferentes mecanismos de acción es farmacológicamente útil y racional.

Los AINES aumentan la retención de agua y sodio, por lo que su uso con diuréticos del tipo hidroclorotiazida debe evitarse. (tabla 1e, sección 5.0 pág. 158, caso 22)

Como los Tiazidicos los Diuréticos de Alta Eficacia, (a nivel de asa) también incrementan la excreción de potasio, pudiendo ocasionar hipopotasemia. También pueden producir hiperuricemia por el mecanismo descrito para las tiazidas. (sección 3.4, pág.117). Estos aumentan la excreción de magnesio, y al contrario de las tiazidas aumentan la eliminación del calcio (acción calciúrica), que puede ser útil en pacientes con hipercalcemia sintomática. Los diuréticos de alta eficacia,

pueden provocar ototoxicidad por cambios electrolíticos en la endolinfa del oído medio.

La nefrotoxicidad de las cefalosporinas de las últimas generaciones, o de los mismos aminoglucósidos puede incrementarse significativamente, con la administración conjunta con furosemida o ácido etacrínico. (22)

La espironolactona ahorrador de potasio, (tabla 1g sección. 5.0, pág. 160 caso 34) en combinación con un betabloqueador produce un efecto aditivo, potencializando el efecto hipotensor.

Ningún paciente de los entrevistados tiene un tratamiento empleando el uso de un diurético por sí solo, de ahí que podemos comprender que la importancia de los diuréticos radica principalmente en su adición al tratamiento farmacológico y su acción antihipertensiva combinada brinda una eficacia en la reducción de la presión arterial, aunque la dosis debe de monitorearse con mayor detalle. Sin embargo, puede ser que los diuréticos pierdan su eficacia antihipertensiva por los cambios farmacocinéticos que se dan por la edad y los diversos factores individuales de los ancianos que ya se han mencionado. (sección 3.2 págs. 82-92)

Fármacos antihipertensivos de acción periférica alfa 1

Los antihipertensivos de acción periférica alfa 1 adrenergicos se emplean en la terapia antihipertensiva en el caso referido, (tabla 1d secc. 5.0 pág. 156 caso 18,) el paciente que recibió la prescripción de estos fármacos se encontraba en una etapa de estudios preoperatorios previos a una operación.

La eficacia de estos antihipertensivos es alta ya que su presión arterial se normalizó, aunque debido a su alto costo, es un problema económico en los pacientes de la 3ª edad con bajos recursos.

Las reacciones adversas ocasionadas por estos fármacos son mareos y garganta reseca, la toma de estos fármacos no se utiliza en la clínica de acuerdo a el esquema de la OMS para la toma de antihipertensivos, si no que los prescriben en torno a esquemas preoperatorios y disfunciones del organismo como falla renal.

Una vez vistas las principales interacciones farmacológicas y reacciones adversas de los antihipertensivos es importante describir, (tablas 1b, c, d,...h secc. 5.0 págs. 156-161) lo que refleja una forma inadecuada de llevar a cabo la terapia antihipertensiva por parte de los pacientes ancianos.

En términos generales dentro de este grupo de medicamentos, no existen diferencias que sean claramente significativas, desde el punto de vista práctico, es decir, de su utilización en terapéutica, por lo que respecta a su acción y mecanismo, eficacia clínica, indicaciones y reacciones adversas, destacando como principales factores de elección, los correspondientes a lo que se refiere a la duración de sus efectos farmacológicos, a su costo económico y que se valoren con mayor atención la aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas, por parte del médico y el Químico Farmacéutico, al proceder a la selección del fármaco ideal a cada caso particular.

Las interacciones farmacológicas relacionadas a otros factores se comprenden de acuerdo a lo siguiente:

La mayoría de los pacientes no recibe la adecuada información de cómo tomar sus medicamentos por lo que se desprenden algunos malos hábitos por parte de ellos como lo son: en primer lugar la toma de sus medicamentos con café, como se puede ver en algunos casos presentados, (tablas 1b, c, g, h, secc. 5.0 págs. 155,157, 156-161, casos 8, 14, 24,34, 38,) ya que la cafeína eleva temporalmente la presión arterial teniendo una consecuencia antagónica en la toma del medicamento antihipertensivo, la leche en la toma de los medicamentos y refrescos ingeridos en conjunto, imposibilitan una adecuada absorción de los fármacos que son de tipo entericos, el alcohol eleva directamente la presión

arterial, reduce la eficacia de los antihipertensivos y es un factor de riesgo en los accidentes cerebro vasculares, (tablas 1, b, d, sección. 5.0 págs. ,155,157 casos 9, 16 y 17) otra forma de tomarlos que no es la adecuada, lo es al disolverlos medicamentos en agua junto a otros medicamentos, la absorción del fármaco se modifica, además de elevar la posibilidad de producir una incompatibilidad.

Otro de los factores importantes en la formulación de medicamentos a los pacientes de edad avanzada tiene que ver con el cumplimiento del tratamiento. La mayoría de los pacientes de edad avanzada cumplen mal con el tratamiento médico o se adhieren mal al tratamiento farmacológico como consecuencia de diversos factores. Sin embargo, en contra de lo que se cree, la edad no es el principal factor en incidir sobre el cumplimiento con el tratamiento por parte de los pacientes de edad avanzada. En un estudio realizado hace algunos años sobre el cumplimiento en este grupo de edad, se pudo comprobar que la edad, el género, el nivel educativo, la raza o el nivel socioeconómico no tenían absolutamente nada que ver con si el paciente cumplía o no con el tratamiento. Tampoco tenían ningún papel en el cumplimiento, la severidad de la enfermedad, la eficacia o la toxicidad del medicamento o las creencias del paciente con respecto a la severidad de la enfermedad. Por el contrario, las creencias del paciente con respecto a que el medicamento lo curaría o podría prevenir una determinada alteración, incrementaba significativamente la adherencia al tratamiento.

Al evaluar específicamente este punto, se encontró que, en efecto, la explicación del médico sobre las finalidades del fármaco incidía de manera directa en que el paciente cumpliera o no con el tratamiento. Por el contrario, el número de medicamentos que estaba tomando el paciente, la duración del tratamiento y la complejidad en los horarios de la toma de los medicamentos, influían de manera negativa en dicho cumplimiento. (15)

Dentro del grupo estudiado de pacientes el factor económico pesa mucho para la aparición de RAM'S ya que en muchos casos aunque se pueda cambiar la terapia antihipertensiva no lo hacen los médicos ya que es imposible en la mayoría de los

casos que el paciente adquiriera el medicamento por su alto costo. Tal es el caso de los ARA II y alfa 1 adrenérgicos cuyos costos aun son muy altos

El estudio prospectivo en la terapia antihipertensiva en los pacientes ancianos genero una importante ayuda a los pacientes de la clínica, ya que además de realizar una detección oportuna de reacciones adversas e interacciones farmacológicas se les brindo un servicio farmacéutico que incluía el seguimiento de las terapias antihipertensivas (tablas 2a, b, sección. 5.0 págs. 162-163 casos 3, 6, 8,) en las cuales se aprecia se cambiaron las dosificaciones de los medicamentos antihipertensivos así como el grupo de antihipertensivo de acuerdo a las necesidades de los pacientes, y se redujeron los hábitos negativos en la toma de los medicamentos antihipertensivos.

En casos específicos se cambio a un IECA el cual causaba una tos seca muy fuerte sustituyéndolo por un betabloqueador, (tabla 2a secc. 5.0 pág. 162 caso 2) las RAM'S no desaparecieron por completo aunque la presión arterial continuo normalizada.

En los casos donde una hipotensión era remarcada por el consumo de 2 betabloqueadores la opción de un cambio, de emplear solo 1, y sustituir otro por un IECA, (tabla 2b, secc. 5.0 pág. 163 caso 5) aunque no pareció al principio ser lo mas recomendable se mantuvo de acuerdo a la situación del paciente la cual era delicada, por la politerapia que debía de recibir en el tratamiento de múltiples trastornos, denotándose que la reacción adversa producida por los IECA'S, (tos) se hizo notar de inmediato, dando lugar a un posible cambio por un ARA II, aunque debido a su alto costo de este último se opto por prescindir de tal cambio.

Las demás modificaciones en la toma de los antihipertensivos (tablas 2 a, b, secc. 5.0, Págs. 162-163), se dieron en base a la medición de la presión arterial, y no en base a los signos clínicos o información que se debía de tomar en cuenta como las interacciones farmacológicas y algunos otros factores, como el incumplimiento.

Un resumen de las principales interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos en relación con otros medicamentos que acompañan una terapia antihipertensiva se puede ver, (tabla 3a ,secc. 5.0 Pág. 164) dentro de estos fármacos que provocan una disminución del efecto antihipertensivo, los AINES son los que en mayor proporción se prescriben junto con los medicamentos antihipertensivos y se debe de tener cuidado en la monitorización de la terapia ya que los fármacos antihipertensivos son antagonizados por los AINES disminuyendo así el efecto hipotensor.

Se puede apreciar, (gráficos 1,2 secc. 5.1 pág. 166) que las RAM'S mas frecuentes fueron tos, dolor de cabeza, garganta reseca y mareos respectivamente. Las primeras dos se relacionan con los IECAS, siendo cualidad de ellos principalmente la aparición de tos, estos resultados pueden ser un poco engañosos si tomamos en cuenta que la tos no solo fue exclusiva de los IECAS, si no que con otros fármacos también apareció, se le adjudica directamente a los IECAS dado la información recabada en la literatura y debido a la cantidad de pacientes en los cuales se encontró este signo, el resultado seria mucho mas preciso si la cantidad de pacientes que toman IECAS fuera similar a la que toman otros antihipertensivos.

De la misma manera se le puede adjudicar RAM'S característicos para los ARAlI y los Calcio Antagonistas siendo la garganta reseca y mareos respectivamente las RAM'S que tienen una elevada frecuencia en pacientes ancianos hipertensos, coincidiendo con lo encontrado en la literatura. (27)

Por ultimo analizando los factores individuales de los ancianos es evidente que la farmacocinética y farmacodinamia, al no tener ambas en un funcionamiento eficaz, se ven afectadas en la aparición de un efecto farmacológico adecuado, acompañadas notoriamente estas deficiencias por un funcionamiento fisiológico inadecuado en muchos órganos del cuerpo, como consecuencia de deficiencias enzimáticas, falla renal, hepatopatias, etc, y otros factores como el económico.

Los pacientes de edad avanzada no son desde el punto de vista fisiopatológico, farmacodinámico y farmacocinético iguales a los adultos normales. En los ancianos es importante tener en cuenta la posibilidad de reacciones adversas, de efectos habituales más intensos de lo normal o de disminución de los efectos de un medicamento y además, recordar siempre que a esta edad es más frecuente la aparición de interacciones farmacológicas.

Lo ideal sería que en los pacientes de edad avanzada que van a recibir medicamentos se lleve a cabo una evaluación fisiológica completa con respecto a la composición corporal, a la concentración de las proteínas séricas, a los estados de la función renal y hepática, a la función del sistema nervioso central y a la respuesta hipotensora antes y durante la administración de los medicamentos. Para el tratamiento hipertensivo la meta debe ser siempre comenzar con la dosis mínima posible, buscar dosis de mantenimiento también mínimas y, en la medida de lo posible, evitar la polifarmacia. También es necesario establecer mecanismos de comunicación efectivos entre farmacéutico y paciente con el fin de que éste pueda informar de manera oportuna y eficaz cualquier alteración susceptible de haber sido provocada por la medicación. El llevar a cabo un seguimiento farmacéutico en los pacientes es de gran ayuda en la captación de datos que ayudan a modificar una terapia antihipertensiva eficaz y reducir así la aparición de RAM'S e interacciones farmacológicas.

Es aquí donde el Q. F. B. interviene al percatarse mediante el seguimiento farmacológico que en algunos casos el medicamento que toma el paciente no tiene la eficacia deseada, o acarrea reacciones adversas e interacciones farmacológicas de importancia, ya que en la mayoría de los casos el paciente no recibe las instrucciones adecuadas para el consumo de los medicamentos.

El papel del Q. F. B. está en brindar un servicio farmacéutico profesional que incluye como principal punto el realizar un seguimiento farmacológico a los pacientes no solo hipertensos sino de cualquier manifestación clínica crónica degenerativa y por ende en todos aquellos donde la combinación de

medicamentos ocasione la aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas, así como brindar educación sanitaria o fomentar los esquemas de educación sanitaria que permita a todos las personas de una comunidad específica el tener conocimientos básicos de cómo tomar su prescripción para hacerla lo mas eficaz posible, dentro de la clínica el interactuar con el cuerpo medico en la toma de decisiones en casos donde amerita la participación de él, siendo su papel importante para el equipo de salud

Así el Q. F. B. desempeña una actividad enfocada en ser un profesional que puede resolver problemas de prescripción, aplicación de la fármacovigilancia, seguimientos farmacológicos, educador sanitario, no solo de pacientes internos y comunidad externa, sino también de la comunidad médica y hospitalaria complementando así un equipo de salud que brinde un servicio farmacéutico profesional.

7.0 Conclusiones.

Se realizó una investigación de farmacovigilancia transversal prospectiva en la cual se detectaron como reacciones adversas principales la presencia de tos, dolor de cabeza, garganta reseca y mareos como las mas frecuentes en terapias con antihipertensivos por pacientes ancianos, así mismo se detectaron como las principales interacciones farmacológicas entre estos fármacos, la combinación de ellos entre si, para aumentar el efecto farmacológico produciendo un efecto aditivo en la mayoría de los casos, esperando así este estudio sirva para reducir la aparición de estos efectos en futuros casos.

La información encontrada para medicamentos antihipertensivos brinda una perspectiva importante para comprender el desarrollo de un estudio de farmacovigilancia aplicado a la aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas.

El surgimiento de las reacciones adversas en una población se puede ejemplificar en un estudio prospectivo empleando como herramientas el perfil terapéutico y la entrevista, los resultados obtenidos por estas dos herramientas permiten al farmacéutico analizar el comportamiento de las mismas y evitar en lo posible la aparición de estas.

La presencia de tos, dolor de cabeza, garganta reseca y mareos como las mas frecuentes en el consumo de antihipertensivos por pacientes ancianos, están ejemplificadas todas estas reacciones adversas en la literatura de los centros de información de medicamentos, siendo la primera, la mas frecuente en su sistema, así mismo las principales interacciones farmacológicas entre antihipertensivos como combinación de los grupos de medicamentos antihipertensivos entre sí para

aumentar el efecto farmacológico produciendo un efecto aditivo, lo cual está evidenciado en la USP DI.

La importancia del Q. F. B. es vital en la detección oportuna de efectos adversos e interacciones farmacológicas empleando un estudio de fármaco vigilancia siendo así un apoyo imprescindible dentro del equipo de salud beneficiando a la comunidad en general al reportar dichos estudios.

8.0 Bibliografía

- 1.-Ministerio de salud y previsión social dirección general de servicios de salud. Unidad de medicamentos y laboratorios. Reglamento de la comisión nacional de farmacovigilancia [http \ reglamento de la comisión nacional de farmacovigilancia.htm](http://reglamento.de.la.comisión.nacional.de.farmacovigilancia.htm) 2004
- 2.- Centro de Información de Medicamentos (CIME) Temas de interés Que es farmacovigilancia <http://fcq.unc.edu.ar/cime/temas.htm#Farmacovigilancia> 2004
- 3.- Hospital Universitario de Canarias Farmacovigilancia e información terapéutica de canarias Servicio Canario de salud La farmacovigilancia en España 2004
- 4.- Silvia López Oliver Farmacovigilancia de Biomedical Systems Group Departamento de Farmacovigilancia Biomedical Systems Group, S.A.Sardenya, 525, 08024 Barcelona 2003
- 5.- Joaquín Bonal Falgas Fundación española de farmacia hospitalaria tomo 1 capitulo 2-10 Alfonso Domínguez-Gil hurté coordinadora: María Cinta Gamundi Plan Sociedad española de farmacovigilancia sefh.interguias.com/libros/ 2004
- 6.-Taboada López, Perfil de utilización de omeprazol intravenoso tras la difusión de un protocolo coordinador: palomo, p. Hospital Miguel Servet (Zaragoza) 2004
- 7.- Cal Bouzon, S. Pellicer Lorenzo, S. Estudio de utilización de albumina coordinador: Martínez Vázquez, Hospital Meixoeiro. Vigo (pontevedra) feb 2004
- 8.- Secretaria de Salud Centro Nacional de Fármacovigilancia. Boletín informativo enero 2000 Volumen 1, ejemplar 1
- 9.- Malgor-Valsecia Farmacología Geriátrica capítulo 5: Farmacocinética e interacciones entre drogas en geriatría marzo 2004
- 10.- Fernández Oropesa, C. Gallego Fernández, utilidad terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. Farmacia Hospitalaria 1995; 19 (1):Págs. 3-9

- 11.-** José Luis Larión Boletín de información Farmacoterapeutica de Navarra Volumen 3 No. 1 febrero de 1995 Algunos aspectos de Farmacoterapia en Geriátria - Servicio de Medicina Interna - Clínica Ubarmin
- 12.-** Joaquín Bonal Falgas Alfonso Domínguez-Gil Hurlé María Cinta Gamundi Planas Sociedad española de farmacovigilancia sefh.interguias.com/libros/ - Mar 2004 TOMO 2 CAPITULO 8 <http://sefh.interguias.com/libros/> fundación española de farmacia hospitalaria
- 13.-** Manuel Serrano Martínez Boletín de información fármacoterapéutica de Navarra Volumen 7 No. 3 octubre de 1999 Hipertensión Arterial. Encuesta de actitudes en atención primaria y análisis del consumo de antihipertensivos en Navarra (1993-1998 - Centro de Salud de Azipilagaña - Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra
- 14.-** Pita Fernández, S Metodología de la Investigación. Tipos de estudios clínico epidemiológicos. Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; DuPont Pharma, S.A.; Unidad de epidemiología Clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47. (Actualizado 2001)
- 15.-** Fundación Santa Fe de Bogota abc medicus. 2001. numero 230 vol. 1: farmacoterapia en el paciente de edad avanzada
- 16.-** Universidad de Guadalajara Fármacos antihipertensivos publicación docente en farmacia www.cucs.udg.mx/docencia/practicas/practica/practfarm1.htm – publicación docente en farmacia Universidad de Guadalajara, Jalisco, México. 2003
- 17.-** Antonio López Andrés Gregorio Tiberio López Boletín de información farmacoterapeutica de Navarra Volumen 8 No. 4 Noviembre 2000 Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II) - Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino
- 18.-** Fernando Marcotegui Ros Boletín de información farmacoterapeutica de Navarra Volumen 2 No. 2 ABRIL DE 1994 Inhibidores de la ECA. Análisis farmacológico comparativo Servicio de Farmacia - Hospital Virgen del Camino
- 19.-** L. A. MALGOR M. E. Valsecia farmacología medica volumen2 farmacología renal y cardiovascular / farmacología endocrina sección 3: capítulo 13: farmacología de la hipertensión arterial

20.- L. A. MALGOR M. E. Valsecia farmacología medica volumen2 farmacología renal y cardiovascular / farmacología endocrina sección 3: capitulo capítulo 18: bloqueantes de los canales de calcio

21.- L. A. MALGOR M. E. Valsecia farmacología medica volumen2 farmacología renal y cardiovascular / farmacología endocrina sección 3: capitulo capítulo 21: farmacología de los beta bloqueantes

22.- L. A. MALGOR M. E. Valsecia farmacología medica volumen2 farmacología renal y cardiovascular / farmacología endocrina Sección3: capitulo capítulo 12: farmacología de los diuréticos

23.- W. F. Ganong Fisiología médica 13ª edición El manual moderno SA de CV Méx. DF 1992 Pág. 547-550

24.-Harold Kalant Principios de Farmacología Medica 6ª edición Oxford University Press México D. F. 2002 Cáp. 63-64

25.- LITTER, MANUEL., Farmacología experimental y clínica., 2da. Edición., El ateneo Buenos aires Argentina Págs. 678-686

26.- Flores Jesús; Farmacología Humana; tercera edición; Masson; España, 2001. Cáp. 37-38

27.- USP DI Información de medicamentos tomo I y II 8ª edición Ministerio de Sanidad y Consumo Madrid España 1989 ediciones informatizadas S. A. OPS Págs. 34-51, 453-495, 713-718,947-978, 11812-1888, 1521-1525.

9.0 anexos

ANEXO 1

Formato de Preguntas realizadas a los pacientes entrevistados

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
SECCION FARMACOLOGIA HUMANA
FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA
Q. F. B. JOSE LUIS MACIAS BARRETO

ENTREVISTA DE ESTUDIO TRANSVERSAL OBSERVACIONAL PROSPECTIVO
EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL
ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA.

- 1.- ¿QUE MEDICAMENTOS ESTA TOMANDO?

- 2.- ¿JUNTO CON SU COMIDA?

- 3.- ¿CON QUE SE TOMA SUS MEDICAMENTOS?

- 4.- ¿Y COMO SE HA SENTIDO, HA NOTADO ALGO DIFERENTE?

- 5.- ¿TOMA OTRO MEDICAMENTO? ¿QUE TOMA?

- 6.- ¿SE TOMA SUS MEDICAMENTOS COMO LE DIJO EL MEDICO?

- 7.- ¿Y NO HA OLVIDADO TOMARLOS ALGUNA VEZ?

- 8.- ¿NO LE HAN PROHIBIDO ALGUN ALIMENTO? ¿QUE COME?

- 9.- ¿ALGUIEN LE AYUDA O LE RECUERDA QUE SE TOME SU MEDICAMENTO?

- 10.- ¿CUANDO TIENE DOLOR DE CABEZA O GRIPA, TOMA ALGO? ¿QUE TOMA?

ANEXO 2

PERFIL TERAPEUTICO EMPLEADO PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

PACIENTE _____

EDAD _____

DX _____

MEDICION DE PRESION _____

MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS MEDICAMENTO DOSIS VIA ADMON.	1ª CONSULTA FECHA _____ CANTIDAD Y TIPO	2ª CONSULTA FECHA _____ CANTIDAD Y TIPO	OTRA CONSULTA _____
OTROS MEDICAMENTOS MEDICAMENTO DOSIS VIA ADMON.	CANTIDAD Y DURACION:	CANTIDAD Y DURACION:	OTROS
MEDICAMENTOS CONTROLADOS MEDICAMENTO DOSIS VIA ADMON.	CANTIDAD Y DURACION:	CANTIDAD Y DURACION:	OTROS

OBSERVACIONES: _____