



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS
QUE SE EMPLEAN EN PATOLOGIAS DEL SISTEMA
RESPIRATORIO EN UNA POBLACION INFANTIL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

LETICIA NAVARRO CELIS

ASESOR: MFC. MA. EUGENIA POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: _____

Leticia Navarro Celis

FECHA: 09 Noviembre 2005

FIRMA: [Firma]



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
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:

Estudio de farmacovigilancia de Medicamentos que se
emplean en patologías del sistema respiratorio en una
población infantil.

que presenta la pasante: Leticia Navarro Celis
con número de cuenta: 00853632-6 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Biológica

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 08 de Junio de 2005

PRESIDENTE QFI. Leticia Zúñiga Ramírez

VOCAL MFC. Ma. Eugenia Posada Salarza

SECRETARIO QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz

PRIMER SUPLENTE MC. Lidia Rangel Trujano

SEGUNDO SUPLENTE MFC. Beatriz de Jesús Maya Manroy

[Firmas manuscritas de los miembros del tribunal]

DEDICATORIAS



A DIOS

Por darme la oportunidad de existir y de poder llegar a está, una de mis metas, poniendo en mi camino los obstáculos necesarios, para valorar lo que ahora tengo y soy, gracias por nunca abandonarme.

A MI ABUELITA

Porque a ti te debo tantas cosas, a ti te debo en gran medida lo que hoy soy, porque siempre me enseñaste a ser fuerte, siempre fuiste una gran amiga, consejera y apoyo en mi vida y te agradezco que aunque ya no estés aquí me sigas guiando, te quiero mucho mapachito.

A MI MADRE

Mil gracias por todos tus esfuerzos y apoyo que me brindaste para que pudiera llegar hasta aquí, te quiero mucho.

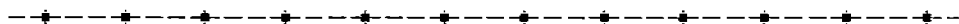
A MI PADRE

Porque gracias a ti soy una persona que obtiene lo que se propone, yo se que nadie nace sabiendo pero hoy por hoy te puedo agradecer el hacerme una persona con carácter.

A PAO

Siempre he tratado de ser el mejor ejemplo para ti, espero haberlo conseguido aunque sea en muy poca medida; lucha yo se que tu puedes ser muchísimo mejor que yo.

DEDICATORIAS



A MI CHEPINITO

Gracias por siempre estar presente en mi vida, de verdad te agradezco todos los momentos que hemos compartido.

A MI TIO

No solo te agradezco tu apoyo económico, que fui importantísimo para terminar mi carrera si no también te agradezco todos y cada uno de tus consejos de verdad son y siguen siendo de gran importancia para mí, gracias por todo.

A USTEDES CHABE, CHEL, EVILLA, GUANZARAS, JESS, MICHO, ROSQUILLA, TAZO Y VIO

Porque siempre ha sido muy importante para mí contar con grandes amigos como lo son ustedes, quienes además de saberme apoyar me dieron el ejemplo de tenacidad y esfuerzo y me demostraron que lo que se quiere se logra, espero seguir contando con ustedes, muchas gracias por todo muchachos.

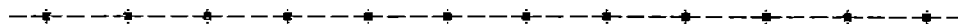
A TI CARLOS

Porque aunque lo dudes me has dado muchísimos ejemplos que son muy importantes para salir adelante en la vida, mil gracias por que a pesar de todo sigues siendo un gran ser humano con tantas virtudes.

A TODOS AQUELLOS QUE FUERON MIS GRANDES COMPAÑEROS

Muchos de ustedes grandes amigos en su momento, quiero que sepan que siguen contando conmigo y de verdad mil gracias por todos los momentos compartidos en esta maravillosa escuela.

AGRADECIMIENTOS



A LA PROFESORA MARU

Por darme siempre su apoyo y consejo pero siempre con esa dulzura que solo usted tiene, de verdad muchas gracias por la paciencia que me ha tenido, gracias por todo profesora.

AL PROFESOR RICARDO

Por toda la confianza y apoyo brindado, pero sobre todo por sus consejos.

A DON MEMO

Muchas gracias por siempre apoyarnos, de verdad hace falta más gente como usted.

A LA UNAM

Por darme la oportunidad de ser una Profesionista.

A LA CLÍNICA BRIMEX

Por haberme permitido realizar mi trabajo con ustedes, pero sobre todo por haberme dejado conocer a mucha gente tan especial.

A LOS SINODALES

Por el tiempo y consejos brindados.

AGRADECIMIENTOS

A LOS LABORATORIOS LAFON

Al Doctor Lázaro, a Omar por darme la oportunidad de ser parte de la empresa, y además brindarme todo el apoyo necesario para que pudiera terminar este proyecto.

A ti Jefa, por todos los momentos que hemos compartido, gracias por todo el apoyo que me has dado desde que nos conocimos tanto en el ámbito laboral como el que me has dado para poder titularme.

A Alma, Andy, Ángeles, Francis, Lili, Marina, Micho, Rebe, Vero por hacerme más sencillo mi trabajo ya que gracias a ustedes me la pasó súper bien, mil gracias por todo.

.....

Pero sobretodo quiero agradecer a todas aquellas personas que siempre me han puesto obstáculos, ya sea conciente o inconscientemente ya que gracias a ellos he adquirido la madurez que tengo hasta ahora y de verdad deseo que aun encuentre en mi vida mas retos para seguir creciendo, GRACIASiiiiiiiiiiiiiiiiiiii

*No dejes apagar el entusiasmo,
virtud tan valiosa como necesaria;
trabaja, aspira, tiende siempre hacia la altura.*

Rubén Darío

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	3
GENERALIDADES	
1.-Farmacovigilancia.....	4
1.1.-Definición de Farmacovigilancia.....	6
1.2.-Objetivos de la Farmacovigilancia.....	6
1.3.-Estudios de Farmacovigilancia.....	6
1.4.-Recomendaciones Internacionales.....	18
1.5.- Farmacovigilancia en México.....	19
2.-Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).....	22
2.1.-Definición de PRM.....	22
2.2.-Clasificación de los PRM.....	22
3.-Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).....	28
3.1.-Definición de RAM.....	28
3.2.-Epidemiología de RAM.....	29
3.3.-Clasificación de las RAM.....	29
3.4.-Fármacos frecuentemente asociados a las RAM.....	32
3.5.-Manifestaciones clínicas frecuentemente derivadas de las RAM.....	33
3.6.-Factores que aumentan el riesgo de las RAM.....	34
3.7.-Manejo general de las RAM.....	35
4.-Interacciones Farmacológicas (IF).....	37
4.1.-Definición de Interacción Farmacológica.....	37
4.2.-Tipos de Interacciones Farmacológicas.....	38
4.3.-Fármacos implicados más frecuentemente.....	77
4.4.-Factores que contribuyen a la aparición de las IF.....	78
4.5.-Detección y prevención de Interacciones Farmacológicas.....	80
5.-Farmacología Pediátrica.....	81
5.1.-Nociones de fisiología pediátrica.....	81
5.2.-Farmacocinética.....	85
5.3.-Farmacodinamia.....	93
5.4.-Dosificación pediátrica de los fármacos.....	93
6.-Fisiología respiratoria.....	97
6.1.-Estructura del Sistema Respiratorio.....	97
6.2.-Ciclo respiratorio.....	99
6.3.-Control de la respiración.....	100

6.4.-Otras funciones del sistema respiratorio.....	103
6.5.-Síntomas respiratorios.....	107
7.-Farmacología del tracto respiratorio.....	119
7.1.-Clasificación de los fármacos que actúan en el tracto respiratorio.....	119
 METODOLOGÍA.....	 142
RESULTADOS.....	143
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	178
CONCLUSIONES.....	185

INTRODUCCIÓN

La elección de una farmacoterapia apropiada se basa en la seguridad y eficacia de los fármacos. Algunos medicamentos eficaces tienen una utilidad limitada porque están asociados con efectos adversos. En algunas circunstancias, la eficacia de un fármaco debe sacrificarse por la seguridad del medicamento.

(1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) como: "Cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva e indeseable y que se observa con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades"

Las estimaciones sugieren que alrededor de un millón de pacientes son hospitalizados y alrededor de 140000 mueren cada año en los Estados Unidos como un resultado directo de los medicamentos prescritos por un médico o por los medicamentos de venta libre. (2)

Además, cuando se administra más de un fármaco al mismo tiempo se pueden presentar interacciones. Se denominan Interacciones Farmacológicas (IF) a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo de que este experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en su efecto. Así la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, del 28% entre los que reciben de 11 a 15 y de 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos. Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas. (3)

Los episodios infecciosos de las vías aéreas representaron, para la organización Mundial de la Salud (OMS), la primera causa de morbilidad mundial en 1999.

La Secretaría de salud informa que México ocupa el 6º lugar como causa de mortalidad infantil con una tasa de 40.1 x 100000 habitantes. Estadísticamente, un niño presentará durante su primer año de vida un total de cinco a siete episodios de infecciones respiratorias. Esto representa un problema importante de salud pública con gran preocupación por los padres debido al número frecuente de infecciones respiratorias que en muchas ocasiones obligan a un gran porcentaje de ausentismo escolar y laboral por parte de los padres. Otro factor importante es el número de episodios infecciosos que un niño adquiere y, en consecuencia, deja de asistir a la guardería lo que constituye más visitas al médico, aumento en los gastos familiares y días de ausentismo tanto de los infantes como de los padres.

(35)

Debido a que en México son escasos los Estudios de Farmacovigilancia, además de que los estudios precomercialización de los medicamentos no incluyen poblaciones especiales (niños, mujeres embarazadas, ancianos), este trabajo es un eslabón más de la cadena que se vienen realizando en el área de Farmacia Hospitalaria de la FES Cuautitlán con este tipo de poblaciones, en este caso en particular se realizó una revisión de historias clínicas con una población pediátrica que asiste a una clínica de beneficencia de un Hospital privado, por lo cual debemos de considerar que se tratan de pacientes de bajos recursos económicos los cuales presentaban enfermedades respiratorias ya que estas son de alto índice en nuestro país, con la finalidad de conocer la frecuencia con la que se presentan RAM con medicamentos empleados en patologías respiratorias.

OBJETIVO

Llevar a cabo una investigación de Farmacovigilancia de fármacos que actúan a nivel del tracto respiratorio en una población pediátrica, mediante la revisión de historias clínicas y entrevistas a pacientes, para conocer la frecuencia de RAM provocadas por este grupo de medicamentos, en la comunidad de un hospital privado.

GENERALIDADES

1.-FARMACOVIGILANCIA

La historia de la Farmacovigilancia internacional comenzó hace más de 30 años cuando la vigésima Asamblea mundial de la salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las Reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

La aparición de RAM, relativamente infrecuentes puede llevar además a peticiones de que el medicamento se restrinja o incluso se retire, aún cuando se conozcan los beneficios importantes que proporcionan a una gran parte de la población tratada.

Por todo ello, la Farmacovigilancia se ha convertido en una disciplina fundamental que comprende el seguimiento y notificación de forma proactiva de la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos, valorando los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados, controlando el impacto de las acciones correctivas que se adoptan, diseñando programas y procedimientos para recoger y analizar informes sobre pacientes y clínicos, proporcionando así información a los consumidores, médicos y administraciones sanitarias sobre el uso efectivo de los fármacos. (23)

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de precomercialización es inevitablemente completa con respecto a las posibles reacciones adversas, ya que:

- Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en los seres humanos.
- En los ensayos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada.

- La información a menudo es incompleta, o no se dispone sobre RAM graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a Interacciones Farmacológicas (IF).(4)

La Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (aun entre regiones en algunos países) en la manifestación de RAM y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en:

- La producción de los medicamentos
- La distribución y el uso
- La genética, la dieta, las tradiciones de la población
- La calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente.
- El uso de medicamentos no ortodoxos que pueden presentar problemas toxicológicos cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos.

La contribución de la Farmacovigilancia en estos años de existencia a la salud pública ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que completan las ya existentes. (4)

Existen actividades propias de la Farmacia Hospitalaria que han ido adquiriendo progresiva importancia en los últimos veinte años (por ejemplo, la atención farmacéutica proporcionada a pacientes externos), pero resulta curioso que precisamente la Farmacovigilancia, una actividad eminentemente clínica, haya interesado relativamente poco a los practicantes de esta especialidad, que se ha desarrollado en dicho periodo de tiempo clara y definitivamente orientada hacia el paciente. (28)

1.1.-Definición de Farmacovigilancia

La OMS define a la Farmacovigilancia como: "Procedimiento establecido para la detección de los efectos indeseables o perjudiciales que se presentan con el uso de los medicamentos a dosis recomendadas en grandes grupos de población o en subgrupos específicos". (5)

1.2.- Objetivos de la Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Los principales objetivos de la Farmacovigilancia son:

1. Detección temprana de las RAM e IF desconocidas hasta el momento.
2. Detección de aumento de la frecuencia de RAM (conocidas).
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las RAM.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio-riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.

Los objetivos finales son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación y la información a los pacientes. (4)

1.3.-Estudios de Farmacovigilancia

Los estudios de Farmacovigilancia, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar RAM y ocasionalmente efectos

farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales.

El uso extendido del medicamento establece el alcance definitivo de los riesgos (efectos adversos) y de los beneficios (eficacia terapéutica) en sus diferentes indicaciones terapéuticas; dejando en evidencia la importancia de la Farmacovigilancia para controlar el comportamiento del medicamento una vez que ha sido aprobado para su uso por la autoridad sanitaria.(24)

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer RAM consisten en:

1.3.1.-Casos clínicos

Describen casos aislados sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulan la investigación sobre una nueva indicación o una nueva RAM, pero no permite establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras posibles explicaciones. (3) El caso adquiere mas fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. (3)

1.3.2.- Estudios de cohorte y caso-control

Son estudios epidemiológicos observacionales en que se compara dos poblaciones de características similares una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar RAM nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar

una hipótesis. (3) Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las RAM, mientras que en el caso-control se parte de la RAM y se analiza la exposición a fármacos. (24)

1.3.2.1.- Estudios de caso control

Es útil cuando se quiere estudiar RAM poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, además que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente. Su principal dificultad estriba en la selección adecuada del grupo control ya que deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección.

Los pacientes son seleccionados según presenten (casos) o no (controles) una enfermedad determinada. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), previo al inicio de la enfermedad (día índice), para los casos (o un día aleatorio para los controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos. La exposición previa a los medicamentos se puede obtener mediante entrevistas al paciente o bien a través de la revisión de su historia clínica. El método de obtención de dicha información deberá ser, en todo, igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información.

Los estudios de casos y controles no permiten estimar medidas de frecuencia (incidencia o riesgo absoluto) de forma directa, ya que se desconoce la fracción de muestreo y, por tanto, el denominador. (3, 24)

1.3.2.2.-Estudios de cohorte

Una cohorte es un conjunto de individuos que son partícipes de un determinado acontecimiento en un momento dado; en Farmacovigilancia hay que hablar de un conjunto de pacientes, identificados, tratados con medicamentos o no pero seguidos desde el principio con el objetivo de recoger efectos adversos.

Estos estudios permiten detectar múltiples RAM, descripción de la forma en que se produjeron y los factores que aparecían asociados, comparación entre la tolerancia de varios medicamentos o evaluación de una posible relación entre la exposición y el efecto adverso, mediante impresos especialmente diseñados o a partir de las historias clínicas con las cuales se realiza el seguimiento de ambas poblaciones pero compara la tasa de incidencia de las RAM que interese valorar. (3, 24). Las cohortes observacionales resultan, por tanto, el mejor método para estimar con precisión el riesgo absoluto de que se produzca una reacción (o, al menos, la tasa por unidad de tiempo).

Existen cohortes sin intervención (puramente observacionales) y aquellas que se crean artificialmente (por ejemplo, cuando se lleva a cabo la incitación a la prescripción por parte de los laboratorios farmacéuticos). Incluso puede recurrirse a la selección de ciertos miembros de la cohorte. Las cohortes pueden ser prospectivas, donde los miembros se identifican y posteriormente se les sigue, o históricas (antes llamadas retrospectivas); un seguimiento continuado desde el pasado, que continúa en el futuro, puede caracterizar una cohorte llamada ambispectiva. La duración del seguimiento debe plantearse en función del problema que define la cohorte, es decir, aquella cuestión de seguridad que se desea aclarar. (28)

1.3.3.-Metanálisis

Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control) cuyo tamaño individual no permiten sacar conclusiones válidas. Para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento. También se utiliza como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudio de farmacoeconomía. (3)

1.3.4.-Notificación voluntaria

Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de Farmacovigilancia en que participan más de 45 países. Su objetivo principal es detectar precozmente las RAM nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten.

La principal ventaja de este método radica en su sencillez y facilidad de aplicación; requiere de pocos medios. Su principal inconveniente reside en que su éxito depende fundamentalmente de la voluntad de notificar por los profesionales sanitarios, por lo que su eficacia es muy baja. No obstante, partiendo de la base de esta limitación, lo conveniente es emplear medidas adicionales para incrementar el grado de notificación y siempre que sea posible, complementar este método básico con otros métodos. (3, 27)

Las sospechas de RAM son notificadas por el médico que las detecta, el farmacéutico u otros profesionales sanitarios a los Centro Regionales de Farmacovigilancia en impresos específicos llamados "Tarjetas amarillas", en donde se codifican, se evalúan y se envía a un Centro de Coordinación Nacional que a su vez las envía a un Centro Internacional de la OMS.

En la tarjeta se recogen las características del paciente, los medicamentos sospechosos, los periodos de administración, la enfermedad para la cual se

administra y las características de la posible RAM. Es particularmente útil para la detección de RAM de baja incidencia ya, que al agrupar a un gran número de países, la población bajo el estudio es muy grande. (3, 25, 27)

Los programas de notificación voluntaria usualmente deben complementarse con otros de vigilancia intensiva, que permiten calcular el riesgo relativo. (38)

En estudios realizados en Valencia, sobre la tendencia de Notificación se llevo a la conclusión de que:

- La tasa de notificación de sospechas de RAM a través de tarjeta amarilla ha disminuido progresivamente de forma notable.
- Los grupos terapéuticos implicados mayormente en las notificaciones coinciden con los de mayor consumo con la excepción del cardiovascular.

Por lo que es necesario establecer estrategias para colaborar en la detección de efectos adversos de medicamentos, en especial de los recientemente comercializados, y promover el uso de la tarjeta amarilla por los profesionales sanitarios de los diferentes ámbitos asistenciales. (3, 25, 27)

1.3.4.1.-Estudio de causalidad

En el seguimiento farmacoterapéutico, cuando un fármaco se encuentra ante un problema de seguridad relacionado con los medicamentos es importante que estudie sus características para decidir si en ese paciente existe una posible relación entre el medicamento y el efecto no deseado que ha aparecido. La farmacovigilancia ha desarrollado métodos para evaluar la relación de causalidad entre la administración de un fármaco y un efecto no deseado, pues el diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una RAM no dispone de pruebas específicas. Con la finalidad de establecer la fuerza de la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto indeseado, y pretendiendo conseguir

la mayor concordancia entre diferentes evaluadores, se han desarrollado diferentes algoritmos que corresponden a un conjunto de preguntas que pretenden calificar cada sospecha de relación medicamento-efecto con una probabilidad determinada.

Generalmente, los centros que funcionan con el sistema de la tarjeta amarilla emplean el algoritmo de Karch-Lasagna (1977) más o menos modificado, actualmente existen alrededor de veinte algoritmos publicados, como el de Naranjo (1981) o el de Kramer. Consisten en cuestionarios para determinar el grado de causalidad de las RAM. Según éstos, las RAM se pueden clasificar como: definidas, probables, posibles y condicionales. (38)

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definido	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	si	si	si	si
Respuesta al fármaco conocida	si	si	si	no
Mejoría de la acción de retirar el fármaco	si	si	si o no	si o no
Reaparición de la reacción al introducir el fármaco	si	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	no	no	si	no

Tabla 1. Algoritmo de Karch y Lasagna

El algoritmo de Karch y Lasagna analiza diversos factores de la reacción adversa, como la existencia de una secuencia temporal razonable entre su aparición y la administración del fármaco, la descripción previa de la vinculación entre el efecto y el medicamento, que no sea explicable por la enfermedad del paciente, desaparición tras la retirada del medicamento (dechallenge) y reaparición cuando éste se readministra (rechallenge). (37)

Las puntuaciones asignadas a cada una de las respuestas es la siguiente

A. Secuencia temporal	
1. Compatible	+ 2
2. Compatible pero no coherente	+ 1
3. No hay información	0
4. Incompatible	- 1
5. Reacción aparecida por retirada del medicamento	- 2
B. Conocimiento previo	
1. Reacción Adversa bien conocida	+ 2
2. Reacción Adversa conocida en referencias ocasionales	+ 1
3. Reacción Adversa desconocida	0
4. Existe información en contra de la relación	- 1
C. Efecto de la retirada del fármaco	
1. La Reacción Adversa mejora	+ 2
2. La Reacción Adversa no mejora	- 2
3. No se retira el fármaco y la Reacción adversa no mejora	+ 1
4. No se retira el fármaco y la Reacción adversa mejora	- 2
5. No hay información	0
6. Reacción Adversa mortal o irreversible	0
7. No se retira el fármaco, la Reacción Adversa mejora por tolerancia	+ 1
8. No se retira el fármaco, la Reacción Adversa mejora por tratamiento	+ 1
D. Reaparición de la Reacción Adversa tras la exposición al fármaco	
1. Positiva: Aparece la Reacción Adversa	+ 3
2. Negativa: No aparece la Reacción Adversa	- 1
3. No hay reexposición o información suficiente	0
4. Reacción Adversa mortal o irreversible	0
5. Reacción Adversa previa similar con otra especialidad farmacéutica	+ 1
6. Reacción Adversa previa similar con otro fármaco	+ 1
E. Existencia de causas alternativas	
1. Explicación alternativa más verosímil	- 3
2. Explicación alternativa verosímil	- 1
3. No hay información para establecerla	0
4. No hay información suficiente para descartarla	+ 1

La puntuación total respecto a las categorías de probabilidad se establece de acuerdo con las siguientes cinco categorías:

No clasificada	Falta	Improbable	0
Condicionel	1 - 3	Posible	4 - 5
Probable	6 - 7	Definida	8

Tabla 2. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado

	Si	No	No sabe
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Reacción Adversa Probada: Puntuación mayor e igual a 9 Reacción Adversa Probable: Puntuación 5 - 8 Reacción Adversa Posible: Puntuación 1 - 4 Reacción Adversa Dudosa: Puntuación menor e igual a 0			

Tabla 3. Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo y colaboradores se basa en dar respuesta a un total de diez preguntas con una puntuación determinada considerando que una RAM puede ser clasificada como definitiva si la puntuación es mayor o igual a nueve, probable si la puntuación es de cinco a ocho, posible de uno a cuatro y dudosa si es menor o igual a cero. (37)

La Sociedad Española de Farmacovigilancia utiliza cinco criterios para imputar la relación de causalidad medicamento-efecto indeseado:

- Cronología entre el comienzo de tratamiento y la aparición del efecto indeseado.
- Criterio bibliográfico en cuanto a que este efecto no deseado sea conocido o esté referenciado en literatura científica.
- Evolución tras la retirada del medicamento.
- Efecto de la readministración.
- Existencia de causas alternativas, es decir, que para el caso hubiera una explicación no medicamentosa.

A pesar de que la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de un efecto no deseado sólo se puede establecer con certeza en estudios de cohortes o de casos y controles, aplicar estos criterios de imputabilidad puede ser útil para sugerirla y realizar una notificación voluntaria desde la Farmacia. Además, con la aplicación de dichos criterios se da soporte a la decisión de informar al resto del equipo de salud y orientar la intervención cuando el paciente presente problemas de seguridad relacionados con los medicamentos. (37)

1.3.5.-Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados

Se incluye a los pacientes que ingresan a un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y al alta de la historia clínica del paciente y los médicos. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas IF (Interacciones Farmacológicas) y RAM y valorar cuantitativamente sospechas previas. (3)

1.3.6.-Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (prescription event monitoring)

Consiste en identificar a los primeros 5000-10000 pacientes tratados con un nuevo medicamento y pedirles que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no de que se trata de una RAM. Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas RAM y su gran ventaja es que permite establecer su incidencia. (3)

1.3.7.- Revisión de historias clínicas

Consiste en la revisión exhaustiva de la información contenida en la historia clínica de los pacientes (evolución clínica, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados de laboratorio, etc.) por personal entrenado (farmacéuticos, médicos, etc.) con el fin de detectar sucesos susceptibles de ser RAM. Esta información se recoge habitualmente de forma prospectiva y se complementa mediante entrevista al personal sanitario implicado y a los propios pacientes. (27)

La revisión prospectiva de historias clínicas es el único método que permite obtener información válida sobre la frecuencia de las RAM en un determinado ámbito. Esta revisión se puede realizar sobre una muestra aleatoria de muestras de un tamaño suficiente para obtener estimaciones precisas. Este método permite detectar todo tipo de incidentes, pero tiene el inconveniente de que precisa mucho tiempo y se necesita disponer de recursos humanos importantes, por lo que resulta demasiado costoso por ser realizado en forma rutinaria. Otros inconvenientes son: que está sujeto a la formación de los revisores y que en muchos casos los problemas debidos a errores médicos pueden no estar documentados en la historia clínica y consecuentemente no detectarse.

Una técnica alternativa, que puede resultar más eficiente, consiste en efectuar un cribaje previo de las historias clínicas, seleccionando aquellas

correspondientes a diagnósticos alertantes sospechosos de estar causados por RAM.

Otro método utilizado para detectar RAM consiste en la revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico al alta de efectos adversos por medicamentos. Este método presenta las limitaciones propias de que adolecen los estudios retrospectivos, especialmente en este caso la incompleta documentación de las RAM es las historias que impide caracterizar ciertos aspectos de los mismos, como los relacionados con su posible evitabilidad. Así mismo el número de RAM detectadas puede ser escaso, ya que en numerosas ocasiones los incidentes causados por medicamentos no se codifican como tales. (27)

Las características de algunos de los diferentes métodos de Farmacovigilancia en relación con su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores precoces, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la siguiente tabla:

	Coste	Sensibilidad (sesgos)	Utilidad como indicador precoz	Número de fármacos monitorizados	Detección efectos a largo plazo
Cartas o revistas médicas	+	+	+++	+++	+/-
Estadísticas vitales	+	0	+++	++	+
Notificación voluntaria	++	++	+++	+++	+/-
Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados	++	+++	++	++	0
Estudios caso-control	++	+++	++	+++	+++
Estudios cohorte	+++	+++	+	+	++
Record linkage	+++	+++	+	+++	++

Tabla 4. Características de las principales técnicas de detección de RAM

1.4.-Recomendaciones Internacionales

El programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, a través del trabajo que realiza el centro de seguimiento de Uppsala (UMC) ha insistido en que los esfuerzos deben ir dirigidos a una comunicación abierta y efectiva sobre beneficios, perjuicios, efectividad y riesgos así como a temas generales sobre la seguridad de medicamentos. La Declaración de Erice acordada en 1997 en una conferencia internacional patrocinada por el UMC y el Centro Ettore Majorana en Sicilia reflejó los principios a tener en cuenta en la comunicación de aspectos relacionados con la seguridad de los fármacos y entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Apertura y transparencia por parte de las autoridades sanitarias y los laboratorios farmacéuticos en la comunicación de la información que poseen sobre los medicamentos, en especial para admitir la incertidumbre.
- Un compromiso con la formación del público, para ser un paciente inteligente, crítico y preparado.
- Una relación más abierta con los medios, con la información que reciben y la formación de los periodistas sobre la ciencia y su complejidad.
- Un compromiso para que todas las enseñanzas médicas se traten de un modo más extenso tanto la información como la formación sobre beneficios, perjuicios, efectividad, riesgo y seguridad del medicamento.
- Asegurar que todos los profesionales sanitarios sean conocedores de la importancia de identificar y notificar las RAM y animar a sus pacientes para que también lo hagan.(40)

1.5.-Farmacovigilancia en México

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia en México (SNFM), requiere de la creación de Centros de Farmacovigilancia, uno en la propia Dirección General de Control de Insumos para la Salud, y posteriormente en las diversas regiones del país para que funcionen en forma de red. La finalidad es, desde luego recibir informes sobre la detección de sospechas de RAM por parte de los profesionales de la salud, evaluarlas y retroalimentarlas al sistema y a los centros de Farmacovigilancia, y éstos, a su vez, proporcionar información actualizada sobre dichas RAM a los profesionales de la salud. Las actividades del SNFM son principalmente: recibir las notificaciones de sospechas de RAM (Ver anexo 1), clasificarlas, analizarlas y complementarlas para tratar de determinar el grado de imputabilidad del medicamento incriminado, vacunas, así como los dispositivos médicos.

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea, numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades. (40)

En México, hasta hace pocos años la vigilancia sanitaria de los medicamentos no incluía a la Farmacovigilancia. Ahora es considerada una responsabilidad gubernamental, hecho plasmado en el Programa de Reformas al Sector Salud 1995 a 2000, con las modificaciones al artículo 58, fracción V bis, de la Ley General de Salud, el cual refiere la obligación a las autoridades sanitarias acerca de los efectos secundarios por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud: y al Reglamento de Insumos para la Salud, sección quinta, artículo 38, donde se hace alusión a que las RAM u otros insumos durante la

comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las informadas por organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular de registro, por los distribuidores o por los comercializadores de los fármacos.

Operativamente, la instancia en la que recae la responsabilidad de dar seguimiento a los anteriores comunicados es la Dirección General de insumos para la salud dependiente de la Secretaría de Salud, la cual cuenta con un Centro Nacional de Farmacovigilancia, cuya finalidad es recibir los informes que pueda emitir personal de salud, laboratorios de la industria farmacéutica o de equipo médico, la industria de medicamentos homeopáticos o herbolarios, farmacias, droguerías o boticas, y almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano. Esta instancia evalúa y en su oportunidad retroalimenta el informe final. (41)

1.5.1.-Componentes de Sistema.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está basado en la notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por parte de los profesionales de la Salud y de los Laboratorios productores.

Desde el punto de vista organizacional, se definen un conjunto de funciones para el logro de sus objetivos y se identifican 7 componentes básicos que permiten la operatividad del Sistema.

1. Secretaría de Salud. Organismo rector del sistema. Establecerá las políticas y definirá los requerimientos para su buen funcionamiento.
2. Subsecretaría de regulación y fomento sanitario. Vigilará, controlará y apoyará el sistema.

3. Dirección General de control de insumos para la salud. Coordinará el desarrollo funcional del sistema e implementará las acciones pertinentes.
4. Subdirección de farmacopea e Información de RAM. Será el Centro Nacional de Farmacovigilancia que se encargará de coordinar e integrar todas las fuentes de información de sospechas de RAM, vacunas y dispositivos médicos, así como evaluar y diseminar la información.
5. Comité Técnico Científico de Farmacovigilancia. Instancia que en su caso asesorará a la Dirección General de Control de Insumos para la Salud y emitirá recomendaciones sobre las notificaciones de sospechas de RAM.
6. Centros Estatales y/o Institucionales de Farmacovigilancia. Reunirán en forma sistemática la información sobre sospechas de RAM proporcionada por los profesionales de la salud y la remitirá al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
7. Profesionales de la salud y laboratorios productores de medicamentos. Miembros activos del sistema que constituyen el universo de acción, mediante la notificación.(40)

2.-PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)

Los medicamentos son xenobióticos que alteran el organismo de modo controlado, según su definición. Pero no debemos olvidar que el otro tipo de xenobióticos, los tóxicos, son las sustancias que alteran el organismo de modo incontrolado. Esa línea divisoria entre el control y el descontrol es tan delgada que con frecuencia los primeros se convierten en los segundos. Este primer tipo de problemas, los relacionados con la seguridad del tratamiento, se vienen manejando desde hace bastantes años.

La Atención Farmacéutica es definida como la detección, prevención y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM). La clasificación de estos PRM ha sido objeto de algunas publicaciones no coincidentes, lo que ha provocado que diferentes trabajos utilicen distintas clasificaciones, lo que imposibilita la comparación y homologación de resultados. (33)

2.1.-Definición

El Segundo Consenso de Granada sobre PRM adopta la siguiente definición: "Problemas Relacionados con Medicamentos son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no-consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados."(33)

2.2.-Clasificación de los PRM

En 1990, Strand y col. analizaban los PRM, su estructura y su función y que constaba de 8 categorías, sin criterios de agrupación entre ellas. Enfatizan que estos problemas pueden ser reales, experimentados por el paciente, o potenciales a prever. Y reiteran que la clasificación de PRM obliga a la inclusión del suceso

deseable en el paciente y la afirmación de la relación del suceso real o potencial con la terapia farmacológica. (32)

Por ello, es necesario que una clasificación de PRM tenga las siguientes características:

- Universal: debe dar respuesta a la totalidad de los distintos problemas que un paciente puede tener con su medicación.
- Unívoca: no se puede clasificar un mismo problema detectado en diferentes categorías de PRM.
- Los PRM se refieren a los resultados en la salud del paciente.

Debe ayudar al farmacéutico a elegir la intervención para resolver el PRM. (34)

PRM 1	El paciente tiene un estado de salud que requiere una terapia medicamentosa (indicación farmacológica), pero no está recibiendo un medicamento para esa indicación
PRM 2	El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando un medicamento erróneo.
PRM 3	El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado poco del medicamento del medicamento correcto.
PRM 4	El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado del medicamento correcto.
PRM 5	El paciente tiene un estado de salud resultante de una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM).
PRM 6	El paciente tiene un estado de salud que resulta de una interacción fármaco-fármaco, fármaco-alimento o fármaco-test de laboratorio.
PRM 7	El paciente tiene un estado de salud que resulta de no recibir el medicamento prescrito.
PRM 8	El paciente tiene un estado de salud como resultado de tomar un fármaco para el que no hay indicación válida.

Tabla 5. Clasificación de PRM por Strand y col. (1990)

La clasificación realizada por Strand y cols tiene en todos sus enunciados la frase "el paciente tiene un estado de salud", con lo que también en la clasificación se hace especial hincapié a su relación con los resultados.

Por lo que respecta a su universalidad esta clasificación incluye en categorías todo lo que los medicamentos pueden hacer. Sin embargo, comete tres errores que puede categorizarse como importantes:

- No es unívoca.
- Clasifica en muchas ocasiones por la solución del problema, confundiendo diagnóstico del problema con intervención.
- Mezcla proceso de uso con resultados en salud, lo que contradice la definición de PRM, que se refiere a resultados. (34)

INDICACIÓN:

- PRM 1.** El paciente presenta un problema de salud que requiere la instauración de un tratamiento farmacológico o el empleo de un tratamiento adicional.
- PRM 2.** El paciente está tomando una medicación que es innecesaria, dada su situación actual.

EFFECTIVIDAD:

- PRM 3.** El paciente presenta un problema de salud para el que está tomando el medicamento inadecuado.
- PRM 4.** El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado baja del medicamento correcto.

SEGURIDAD:

- PRM 5.** El paciente presenta un problema de salud debido a una RAM
- PRM 6.** El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado alta del medicamento correcto.

CONVENIENCIA:

- PRM 7.** El paciente presenta un problema de salud debido a que no toma el medicamento de manera apropiada.

Tabla 6. Clasificación de PRM por Strand y col. (1998)

En 1998, estos autores publican una segunda clasificación, de sólo siete categorías que se recogen en cuatro dominios denominados indicación, efectividad, seguridad y conveniencia, ganando en coherencia la clasificación, al ordenarse los PRM de una manera sistemática. Esta clasificación sigue siendo universal y sigue sin ser unívoca (34)

Entre el 3 y el 5 de diciembre de 1998 se reunió en Granada un grupo de farmacéuticos con el único objetivo de consensuar una definición y una clasificación de PRM que pudiese ser utilizada de modo generalizado y que solventase las diferencias anteriores. El Consenso de Granada adopta una clasificación basada en las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: indicación, efectividad y seguridad, de cuya ausencia resultan las siguientes seis categorías de PRM.

El Consenso de Granada recomienda utilizar esta clasificación a todos los autores e investigadores en Atención Farmacéutica, con el propósito de homologar los resultados de sus trabajos. (32)

INDICACIÓN:

PRM 1. El paciente no usa los medicamentos que necesita.

PRM 2. El paciente usa medicamentos que no necesita.

EFFECTIVIDAD:

PRM 3. El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado.

PRM 4. El paciente usa una dosis, pauta y / o duración inferior a la que necesita.

SEGURIDAD:

PRM 5. El paciente usa una dosis, pauta y / o duración superior a la que necesita.

PRM 6. El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa a medicamentos.

Tabla 7. Clasificación de PRM por el Primer Consenso de Granada (1998)

Aun con seis categorías de PRM, sigue siendo universal y por fin es unívoca, al establecer seis compartimientos estancos que permiten identificar los seis posibles fallos de la farmacoterapia. Sin embargo, tanto en la definición de problema de salud, como en el enunciado de las diferentes categorías, la adscripción conceptual del PRM no queda clara, ya que hace falta referencia a uso de medicamentos y no a resultados de salud. (34)

NECESIDAD	
PRM 1.	El paciente sufre un problema de salud resultante de no tomar una medicación que necesita.
PRM 2.	El paciente sufre un problema de salud resultante de tomar una medicación que no necesita.
EFFECTIVIDAD	
PRM 3.	El paciente sufre un problema de salud resultante de una ineffectividad cualitativa.
PRM 4.	El paciente sufre un problema de salud resultante de una ineffectividad cuantitativa.
SEGURIDAD	
PRM 5.	El paciente sufre un problema de salud resultante de una inseguridad cuantitativa.
PRM 6.	El paciente sufre un problema de salud resultante de una inseguridad cualitativa.

Tabla 8. Clasificación de PRM por Fernández-Llímós (1999)

A finales de 2002, se reúnen tres Grupos de Investigación universitarios, dos de Granada, el de Atención Farmacéutica y el de Farmacología y Productos Naturales, y uno de Sevilla, de farmacología Experimental y Farmacoterapia y publican el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos donde se adopta una nueva clasificación. (34)

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es ineffectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.

- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

NECESIDAD	
PRM 1.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.
PRM 2.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita
EFFECTIVIDAD	
PRM 3.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
PRM 4.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD	
PRM 5.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
PRM 6.	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Tabla 9. Clasificación de PRM por el Segundo Consenso de Granada (2002)

Se ha optado por cambiar el orden de las dos últimas categorías para mantener una secuencia de clasificación correcta. (33)

Esta clasificación sigue siendo universal como las anteriores, es unívoca y hace referencia a la que el PRM es un problema de salud, es fiel reflejo de ser una herramienta de utilidad para entender las necesidades de farmacoterapia.

3.- REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

La seguridad de los medicamentos no es un concepto estático. La percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX conforme se han producido avances en los conocimientos farmacológicos y también desgraciadamente a raíz de desastres terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que se derivan del empleo de los medicamentos. (27)

La frecuencia de tales efectos es hoy mayor que nunca. Johnson y Bootman han desarrollado un modelo farmacoeconómico, que estima los costos derivados de la mortalidad y morbilidad relacionada con los medicamentos y el grado en que la Atención Farmacéutica puede contribuir a minimizar los resultados negativos de la terapia farmacológica. De acuerdo con el modelo mencionado se estima que, si los farmacéuticos continúan sólo con las funciones de dispensación típica y tradicional en el medio ambulatorio, menos del 60% de los pacientes que reciben medicación estarían ausentes de problemas. Así pues, la provisión de Atención Farmacéutica conduciría a resultados óptimos en terapéutica en más del 40% de la población que sufre problemas de salud relacionados con la farmacoterapia. (28)

3.1.-Definición de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)

La OMS y otros organismos sanitarios han publicado distintas definiciones de Reacciones Adversas Medicamentosas cuando se utilizan en condiciones apropiadas. (27)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define efecto adverso como:
"Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en

el ser humano a las dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica". (7)

3.2.- Epidemiología de las RAM

Se acepta que muchas RAM pueden no ser nunca diagnosticadas como tales; adicionalmente, una gran parte de ellas, especialmente, las de menor gravedad, tienden a no ser reportadas. Por estas razones, el verdadero impacto que tienen las RAM está subestimado. (7)

La incidencia de RAM determinadas en diferentes estudios es variable, entre el 1 y 30%. Estas diferencias surgen de las distintas metodologías empleadas para detectar y evaluar las RAM, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados. En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversas. El 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM, 7% graves y 0,32% mortales. (24)

3.3.- Clasificación de las RAM

Aunque hay una fuerte tendencia en la actualidad para reevaluarla, la clasificación más utilizada aún es la que fuera propuesta por Rawlins y Thompson en 1991. Se basaron fundamentalmente en dos aspectos, la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser agrupadas en dos tipos, que se denominaron A y B. Es de destacar que esta clasificación discrepa algo de la definición de la OMS, incluyendo ciertos efectos adversos, como la sobredosis, que no se catalogarían como RAM, sino como EAM (Efectos Adversos Medicamentosos).

Reacciones de Tipo A (Augmented): Efectos "aumentados" o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Son reacciones relacionadas con la

acción farmacológica y por lo tanto tienen una relativamente alta incidencia (comprenden alrededor de un 80% de todas las RAM). Son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad. (7)

Entre las reacciones de este Tipo se encuentran:

- Sobredosis o "Toxicidad": La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción.
- Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción.
- Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco.(7)

Reacciones de Tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Son muy difíciles de predecir, con excepción de algunos casos de agregación familiar. Son comparativamente raras y por no guardar relación con la acción farmacológica de los fármacos, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Intolerancia: Se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco determinado, que puede tener una base genética o representar simplemente el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta.
- Reacción Idiosincrática: Reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Se excluyen los casos mediados inmunológicamente. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética. (7)

- Hipersensibilidad o Alergia: Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante.

Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

- *Tipo I (anafilácticas)*
- *Tipo II (citotóxicas)*
- *Tipo III (mediadas por complejo inmune)*
- *Tipo IV (mediadas por células) (24)*

- Pseudoalergia (no inmunológica): Son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, por lo que se pueden producir manifestaciones clínicas que son poco distinguibles de aquellas realmente alérgicas.(7)

Tipo A	Tipo B
Relacionada con las acciones farmacológicas del fármaco.	No relacionadas con las acciones farmacológicas del fármaco
Predecibles	Impredecibles
Dependientes de la dosis	Pueden presentarse en cualquier dosis
Mortalidad baja	Pueden ser muy serias
Alta incidencia (80 % de todas las RAM)	Raras (<20 % de todas las RAM)

Tabla 10. Tipos de Reacciones Adversas: Características más relevantes

La clasificación original de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos adversos claramente relacionados con el uso de fármacos; por esa razón, se ha propuesto la adición de tres grupos adicionales:

Reacciones de tipo C (continuous) o continuas: Se relacionan con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos o la nefropatía por analgésicos.

Reacciones de tipo D (delayed) o retardadas: Se refiere a efectos nocivos que, aunque pueden comenzar a desarrollarse desde el inicio de la terapia, sólo se ponen de manifiesto a muy largo plazo. Entre estas reacciones se incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis.

Reacciones de tipo E (end of use) o relacionadas al cese de uso: Generalmente se manifiestan como "rebote" o reaparición, usualmente magnificada, de una manifestación clínica que había sido atenuada o abolida por el tratamiento farmacológico; estas reacciones se relacionan comúnmente con el ajuste "fisiológico" del organismo a la administración del fármaco. También se incluye en este tipo de reacciones algunos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia. (6)

3.4.- Fármacos frecuentemente asociados a RAM

Hay dos factores fundamentales que determinan la frecuencia de RAM que se asocia con un grupo farmacológico dado, en primer lugar, la toxicidad intrínseca del mismo y, en segundo lugar, la frecuencia de su utilización. Así, en el listado que se muestra (tomado de Holland y Degruy, 1997), se observa que los antibióticos, que son muy utilizados ocupan el primer lugar, mientras que los quimioterapéuticos, menos usados pero muy tóxicos, ocupan el segundo.

Los cuatro primeros grupos listados a continuación se relacionan con alrededor de la mitad de todos los casos de RAM. (24)

FÁRMACOS ASOCIADOS A LAS RAM	
1. Antibióticos	8. Analgésicos
2. Quimioterapéuticos	9. Antiasmáticos
3. Anticoagulantes	10. Sedantes-Hipnóticos
4. Agentes Cardiovasculares	11. Antidepresivos
5. Anticonvulsivantes	12. Antipsicóticos
6. Hipoglucemiantes	13. Antiulcerosos
7. Antihipertensivos	

Tabla 11. Fármacos asociados a las RAM

3.5.- Manifestaciones clínicas frecuentemente derivadas de RAM

En realidad, no existen manifestaciones clínicas de las RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos); sin embargo, existen ciertas manifestaciones que se presentan frecuentemente asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. Las siguientes son las manifestaciones clínicas más comúnmente relacionadas con RAM:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS RELACIONADAS CON LAS RAMS
Depresión de la Médula ósea
Sangramiento
Efectos SNC
Reacciones alérgicas / cutáneas
Efectos metabólicos
Efectos cardíacos
Efectos gastrointestinales
Efectos Renales
Efectos Respiratorios

Tabla 12. Manifestaciones de las RAM

Alrededor de un 60 % de las RAM presentan manifestaciones relacionadas con las cuatro primeras que se han listado. (24)

3.6.- Factores que aumentan el riesgo de RAM

3.6.1.-Edad

Consideraciones en ancianos: Las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética:

- **ABSORCION:** Se encuentra disminuida la absorción de medicamentos que requieren transporte activo ya que la producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal también está disminuida.
- **DISTRIBUCION:** Varía el volumen de distribución. Tienen menos agua total y porcentual (en particular intracelular), aumento relativo de los líquidos extracelulares y la masa magra total (más en la mujer que en el hombre), por lo que sustancias liposolubles pueden quedar almacenadas allí, prolongándose la vida media y la duración de su acción. Hay menor cantidad de proteínas plasmáticas, particularmente albúmina, por lo tanto los medicamentos se unen menos a ellas y aumentan la fracción libre.
- **METABOLISMO:** Está disminuido también. La menor irrigación hepática, propia del envejecimiento, afecta sobre todo a los fármacos con importante efecto del "primer paso".
- **EXCRECION:** Disminuye la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción.(24)

Consideraciones en recién nacidos:

- **SISTEMAS ENZIMATICOS:** No han madurado aún los sistemas microsomales hepáticos. También es deficiente la glucoronización, por lo que sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.
- **BARRERA HEMATOENCEFALICA:** Existe mayor permeabilidad de esta barrera lo que permite a los fármacos acceder más fácilmente al SNC.

- **DESARROLLO RENAL:** Está inmaduro el riñón, con la alteración a la excreción de los fármacos. La filtración renal es de solo el 30 % de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad. (24)

3.6.2.-Sexo

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de RAM, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino.

3.6.3.-Patología asociada

La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

3.6.4.-Polimedicación o Polifarmacia

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM. (24)

3.7.- Manejo general de las RAM

Aparte del tratamiento específico de las manifestaciones que se presenten, el manejo de las RAM generalmente depende del tipo:

Tipo A: Con frecuencia el ajuste de dosis puede eliminar o atenuar la RAM, aunque en algunos casos puede requerirse el retiro del fármaco.

Tipo B: Por su poca dependencia con la dosis, en la mayor parte de los casos de RAM de este tipo se debe retirar por completo el fármaco causante.

De una manera general, el buen uso del arsenal farmacológico disponible implica que la indicación de cualquier fármaco debe hacerse sólo cuando sea absolutamente necesaria. Cada fármaco tiene un perfil de efectos adversos y aunque algunos de ellos pueden incluso amenazar la vida, no siempre pueden ser evitados; a pesar de eso, la morbilidad y la mortalidad asociada con las RAM pueden limitarse, siempre que los clínicos mantengan un hábito de educación continua acerca de los fármacos que prescriben. (6)

4.-INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)

En la actualidad es frecuente recurrir a la administración conjunta de más de un fármaco para el tratamiento de un estado patológico o de varios coexistentes. Los objetivos de la politerapia se orientan tanto a aumentar la eficacia terapéutica como a disminuir la toxicidad de los agentes medicamentosos. Ante esta situación, una de las cuestiones fundamentales que surgen es determinar si la combinación específica de fármacos administrada a un paciente determinado da lugar a una interacción. (29)

Todavía es difícil determinar su incidencia o su importancia clínica (2). Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, al 28% entre los que reciben de 11 a 15 medicamentos, y al 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos. Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de IF. (3)

En la mayoría de los casos, aunque se produzca una IF, los agentes interactuantes, si son necesarios, pueden seguir administrándose conjuntamente con el fin de controlar la patología, siempre que se realice una evaluación exhaustiva de las respuestas obtenidas, y se proceda a reajustar adecuadamente las dosis de los agentes terapéuticos.(29)

4.1.- Definición de Interacción Farmacológica

Se denomina Interacción Farmacológica (IF) a: "La acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que este experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos."

En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, ocurriendo este fenómeno con tal frecuencia que utilizamos estas reacciones para obtener mediante su asociación un beneficio terapéutico. Sin embargo, las interacciones que más nos preocupan porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque origina efectos adversos por exceso, bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. (3)

4.2.- Tipos de Interacciones Farmacológicas

El concepto de interacción entre fármacos a menudo se amplió para incluir situaciones en las cuales:

- Los alimentos o ciertos componentes de la dieta influyen en la actividad de un fármaco, es decir, ***interacción fármaco-alimento***.
- Las sustancias químicas ambientales o las consumidas por el paciente influyen en la actividad de un fármaco, es decir, ***interacción fármaco-humo de tabaco, cafeína, alcohol***.
- Un fármaco provoca alteraciones en los resultados de las pruebas de Laboratorio, es decir, ***interacción fármaco-prueba de laboratorio***.
- Un fármaco produce efectos indeseables en los pacientes con determinados estados patológicos, es decir, ***interacción fármaco-enfermedad***. (3)

En general las IF se categorizan como de tipo farmacocinético y farmacodinámico.

Aunque las interacciones farmacocinéticas a menudo representan problemas clínicos complejos que han sido ampliamente publicados, son mas frecuentes las interacciones farmacodinámicas. También debe de reconocerse que varios mecanismos pueden participar en el desarrollo de ciertas interacciones. (2)

4.2.1.- Interacciones Farmacocinéticas

Son aquellas en la cual un fármaco (designado por algunos como "fármaco precipitante") altera la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de un segundo fármaco (el "fármaco objeto") con un cambio resultante de la concentración plasmática del segundo fármaco. (2)

4.2.1.1.- Absorción.- Para que un fármaco ejerza su efecto terapéutico es necesario que alcance la circulación general. Este proceso está condicionado por la vía de administración, de manera que es necesario que el fármaco atraviese una o más membranas biológicas para alcanzar la circulación sistémica. En general, durante el proceso de absorción, el paso de los fármacos a través de las barreras biológicas tiene lugar por los siguientes mecanismos:

➤ ***Difusión pasiva:***

- Difusión a través de membranas lipídicas: A favor de gradiente de concentración y depende de la diferencia de concentración de fármaco a ambos lados de la membrana, de las características de la misma, del pH del medio biológico en cuyo seno se encuentra el principio activo y de características fisicoquímicas del agente terapéutico, como son su pKa y liposolubilidad. Siendo las moléculas lipófilas las que atraviesan las membranas muy rápidamente, como consecuencia de su disolución en las regiones apolares de la bicapa lipídica. Además, la forma no ionizada de algunos compuestos es

capaz de difundir a través de la bicapa lipídica de la membrana. Como la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles parcialmente ionizados, es por lo que se absorben fundamentalmente por difusión pasiva a través de membranas lipídicas.

- Difusión pasiva por poros: Se logra gracias a la existencia de unos canales o poros acuosos que atraviesan la membrana y comunican las partes acuosas que hay a ambos lados de la misma. En este tipo de transporte se produce una transferencia de agua a través de la membrana capaz de arrastrar a los solutos disueltos en ella, siempre que sean capaces de atravesar los poros. El paso tiene lugar a favor de gradiente y está condicionado por el tamaño de los poros, el cual varía en función del lugar de absorción que se considere. (29)
- **Transporte mediado**: El fármaco se une a un componente de la membrana que es una proteína que forma parte de la membrana, de manera que, en primer lugar, se une el fármaco a la proteína, a continuación se produce un cambio conformacional en dicho portador y por último, se realiza el paso del fármaco al otro lado de la membrana al liberarse de su unión al portador. Es selectivo, ya que el portador tiene afinidad por determinados compuestos y, además, es saturable, cuando la concentración de fármaco es muy elevada
- **Transporte por pares de iones**: Existen fármacos que son electrolitos fuertes o moléculas altamente ionizadas, que mantienen su carga a cualquier pH fisiológico. Estos principios activos, cuando se unen a compuestos de carga contraria, forman un par iónico cuya carga global es nula, de manera que el complejo neutro resultante difunde a través de la membrana, mediante transporte por par iónico.
- **Transporte por endocitosis**: La membrana forma una vesícula hacia el interior, englobando al fármaco y transportándolo a través de ella. Dentro de la endocitosis, si el material transportado es sólido se llama fagocitosis y, cuando se captan moléculas solubles, pinocitosis.

La mayor parte de los fármacos se absorben por difusión pasiva a través de membranas lipídicas. Cuando el medicamento se administra por vía intramuscular o subcutánea se realiza por difusión pasiva, prevaleciendo la difusión por poros. En la mucosa gástrica se produce difusión pasiva, aunque también los fármacos pueden absorberse por transporte activo. En el intestino delgado, se puede realizar por cualquiera de los mecanismos indicados. En la absorción a través de las mucosas del intestino grueso y del recto, por difusión pasiva y, en menor proporción, la pinocitosis. A través de piel y otras mucosas, como la bucal, sublingual, nasal, ocular y pulmonar, la absorción se realiza mayoritariamente por difusión pasiva. (29)

Las interacciones que afectan al proceso de absorción se manifiestan fundamentalmente, tras la administración de los medicamentos por vía digestiva.

4.2.1.1.1.- Modificación del pH en el lugar de absorción

La absorción de fármacos administrados por vía oral, tanto en formas sólidas como líquidas, depende de valor de pH que exista en el lugar de absorción. Si éste se modifica, la absorción puede verse comprometida por los siguientes motivos:

Modificación de la estabilidad del fármaco: Algunos agentes terapéuticos sufren una descomposición no metabólica, pH dependiente, total o parcialmente, en contacto con los fluidos gástricos, debido a su reactividad química. Ello supone una modificación de la cantidad absorbida, dependiendo del pH en el lugar de absorción.

Modificación del coeficiente de solubilidad: La solubilidad de fármacos de carácter ácido, se puede incrementar al aumentar el pH, mientras que disminuye en aquellos que presentan carácter básico. (29)

Modificación de la liberación del principio activo a partir de su forma farmacéutica:

La liberación selectiva de fármacos en una zona determinada del tracto gastrointestinal puede modularse mediante la utilización de excipientes cuya solubilidad sea pH dependiente. Una modificación del pH en el lugar de absorción puede ser suficiente para modificar la liberación del principio activo y por consiguiente, su absorción. (29)

Modificación de la fracción de fármaco no ionizada: El pH que existe en cada tramo de la luz intestinal condiciona la mayor o menor ionización de los fármacos de carácter ácido o básico débil. Los fármacos básicos de pKa del orden de 7.5 se ionizan alrededor de un 100% en el estómago, un 99% en las fracciones proximales del intestino delgado y, en cambio, en el íleon y el colon están ionizados tan solo en una proporción de aproximadamente, un 24%. La elevación del pH en el lugar de absorción conduce, en este tipo de fármacos, a una disminución de la fracción ionizada con aumento de la no ionizada, que es como se absorben los principios activos mediante procesos de difusión pasiva a través de membranas lipídicas. El caso inverso es el de los fármacos ácidos débiles de pKa del orden de 4-5. Estos fármacos están ionizados en un 10% en estómago, un 70% en duodeno y en un 100% en íleon y colon. El aumento del pH en el lugar de absorción origina una disminución de la forma no ionizada, que es la forma en la que el fármaco se absorbe por difusión pasiva. (29)

4.2.1.1.2.-Adsorción, adsorción-intercambio iónico y formación de complejos

Adsorción: Interacción de tipo físico-químico en la que una sustancia exógena (adsorbente) administrada conjuntamente con un fármaco (adsorbato) es capaz de adsorberlo, produciendo una disminución de la cantidad absorbida. La fracción de fármaco administrada no está disponible para absorberse, porque el sólido adsorbente-adsorbato es insoluble en los fluidos gástricos y/o intestinales, y se eliminará a través de las heces. (29)

El agente adsorbente puede interaccionar con el ya sea en la fase de absorción tras la administración de ambos agentes por vía oral o bien en la fase de reabsorción esto es cuando el fármaco implicado en este tipo de interacción sufre ciclo entero-hepático. La interacción cursa con la ruptura del ciclo entero-hepático, de tal manera que se impide de nuevo la reabsorción. (29)

Adsorción-intercambio iónico: La colestiramina y el colestipol son resinas que cuando se administran por vía oral, no se absorben, pero son capaces de fijar sustancias de carácter aniónico que se encuentren en la luz intestinal, como los metabolitos del colesterol y los ácidos biliares, por este mismo mecanismo, las resinas de intercambio iónico pueden interaccionar con numerosos fármacos originando una disminución de la cantidad de fármaco absorbido y/o una rotura del ciclo enterohepático, cuando la interacción se produzca con fármacos capaces de eliminarse significativamente a través de la bilis, sufriendo reabsorción posteriormente. Esta interacción puede tener relevancia desde el punto de vista clínico ya que se origina una disminución de los efectos terapéuticos. (29)

Formación de complejos: Una sustancia exógena y/o endógena puede unirse a un principio activo, originando un complejo. Si el complejo que se forma es más soluble que el fármaco que se administra, se puede aumentar su biodisponibilidad en magnitud. Mientras que, si es menos soluble, se puede producir una disminución de la cantidad de fármaco absorbida.

4.2.1.1.3.-Procesos de competición por un portador

Los azúcares, aminoácidos, vitaminas, así como algunos biocatalizadores, como el hierro, requieren de la presencia de un portador para su absorción. Determinados fármacos con analogía estructural a las sustancias naturales indicadas se absorben utilizando los mismos transportadores. Si ambos agentes, fármaco y sustancia natural, se administran conjuntamente por vía oral y compiten por el mismo portador en su proceso de absorción, se puede producir una

interacción farmacocinética con disminución de la biodisponibilidad del fármaco.
(29)

4.2.1.1.4.-Modificación de la motilidad gastrointestinal

El vaciamiento gástrico puede condicionar la velocidad de absorción de los principios activos. Se considera que la ingesta de alimentos disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico, mientras que las comidas frugales vacían más rápidamente que las copiosas. Además si no se logra la disolución completa del fármaco en el estómago, consecuencia de haber ingerido un volumen insuficiente, su absorción puede estar condicionada por la disolución de éste a lo largo de su tránsito intestinal. En función de la consistencia del alimento ingerido, el acceso del contenido gástrico al duodeno se produce en el orden siguiente: Fluidos> semisólidos > sólidos.

Los componentes químicos de la dieta humana inhiben la velocidad de vaciamiento por dos mecanismos, nervioso (los lípidos, que actúan como inhibidores potentes y las proteínas que producen una inhibición intermedia) y hormonal (los glúcidos, que se comportan como inhibidores moderados). En los estados de hiperclorhidria se produce retraso del vaciamiento gástrico, al igual que tras la administración de agentes antiácidos a dosis elevadas.

La tonicidad del contenido gástrico influye en la velocidad de vaciamiento por lo que iones relativamente voluminosos (potasio, calcio) al igual que los azúcares tienden a retrasar el vaciamiento tanto más cuanto mayor es su concentración en el medio. En contraposición, iones como cloruro o sodio y algunos compuestos de bajo peso molecular (urea, glicerina), cuando se encuentran a concentraciones bajas lo activan, y lo retardan a concentraciones claramente hipertónicas. El agua potable y las aguas minerales, al ser soluciones hipotónicas de iones cloruro, bicarbonato y sodio, actúan como activadores del vaciamiento gástrico. (29)

Además, las comidas frías vacían más rápidamente que las calientes. La posición del cuerpo condiciona también la velocidad de vaciamiento gástrico, la posición de decúbito supino lateral derecho, favorece el vaciamiento, mientras que la de decúbito supino lateral izquierdo lo retrasa.

Si el fármaco transita rápidamente por el tracto intestinal su absorción puede ser incompleta, disminuyendo su biodisponibilidad en magnitud. En cambio, una velocidad de tránsito demasiado lenta puede favorecer la exposición del fármaco a enzimas, secreciones, flora bacteriana, etc., capaces de degradarlo, antes de su absorción. De ahí, la gran importancia que tiene el conocimiento de los factores que condicionan la motilidad intestinal.

4.2.1.1.5.-Alteración de la membrana de absorción

La integridad de la mucosa intestinal es indispensable para una correcta absorción de los fármacos, ya que si ésta se encuentra alterada, se puede producir una disminución en la absorción de los principios activos. Así, agentes antineoplásicos como cisplatino, metotrexato, vincristina y daunorubicina alteran la membrana intestinal, dificultando la absorción de la carbamazepina o el ácido valproico. (29)

4.2.1.2.-Distribución

El proceso de distribución supone una transferencia reversible de fármaco desde la sangre a los diferentes espacios extravasculares (órganos, tejidos y fluidos corporales) así como a los distintos componentes celulares sanguíneos. La cual está condicionada por factores como son las características físico-químicas del principio activo (liposolubilidad y unión a macromoléculas), factores fisiológicos (edad, sexo y peso corporal), factores patológicos. Pero esta regido por tres factores fundamentales como son el flujo sanguíneo que llega al tejido, la masa del tejido y la afinidad que presente éste por el fármaco. (29)

Como el organismo es un sistema abierto y dinámico, el proceso de distribución se podría representar de acuerdo al esquema que se muestra a continuación. En él aparecen tres compartimentos perfectamente diferenciados e interrelacionados entre sí: el espacio plasmático, que supone aproximadamente el 4% del peso corporal, el espacio intersticial y linfático, correspondiente al 12% del peso y, por último, los tejidos y el agua corporal, que representan el 42% del peso total de un individuo. En los tres espacios señalados se establece un equilibrio entre la fracción de fármaco libre y la unida, teniendo en cuenta que en el torrente circulatorio la interacción más importante se produce con las proteínas plasmáticas.

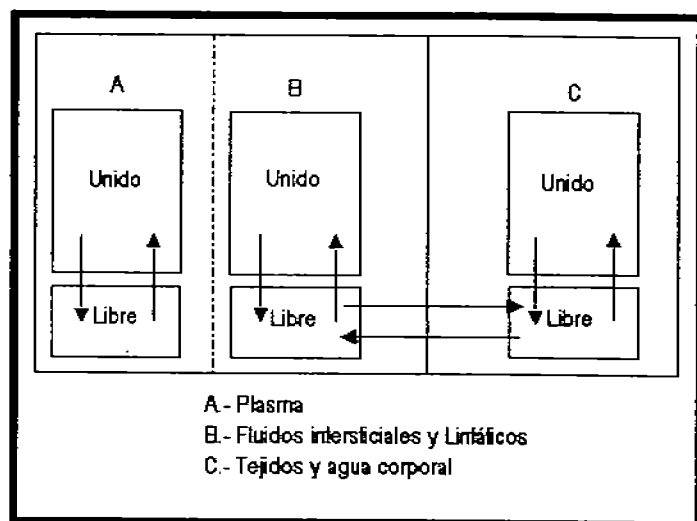


Tabla 13. Compartimientos de agua en el organismo normal y distribución de la fracción libre y unida a proteínas de un fármaco.

Dentro de las proteínas plasmáticas, solamente un número reducido de ellas pueden ser consideradas proteínas de transporte. Existen unas proteínas de transporte, como son la albúmina, la α_1 -glicoproteína ácida, las lipoproteínas y las diversas globulinas, que presentan menor afinidad de unión a determinados ligandos y además, son mucho menos específicas, estas proteínas

transportadoras son las más interesantes a efectos de posibles interacciones medicamentosas.(29)

La unión a proteínas plasmáticas es reversible y se lleva a cabo mediante la formación de puentes de hidrógeno o por fuerzas débiles del tipo de Van der Waals. La albúmina sérica es la proteína más abundante, tiene una amplia distribución extravascular. Los niveles plasmáticos de albúmina son de 45 g/L. Aunque la albúmina fija una gran variedad de fármacos, desempeña un papel fundamental en la unión de compuestos neutros y de carácter ácido débil. En su estructura se ha señalado la existencia de diferentes lugares de unión, los sitios de unión más importantes son los denominados sitios I, II y III.

SUSTANCIAS QUE SE UNEN A LA ALBÚMINA			
SITIO I		SITIO II	SITIO III
Aciclovir	Glibenclámina	Diazepam	Acido acetilsalicílico
Acido nalidixico	Indometacina	Dicloxacilina	Clomifeno
Acido salicilsalicílico	Ketoprofeno	Dicumarol	Tamoxifeno
Acido valproico	Naproxeno	Flucloxacilina *	
Azapropazona	Oxifenbutazona	Flurbiprofeno *	
Bilirrubina	Salicilamida	Glibenclámina	
Clorazepato	Sulfametizol	Ibuprofeno *	
Clorotiazida	Tolbutamida	Indometacina	
Dicumarol *	Warfarina	Ketoprofeno *	
Diflunisal		Naproxeno	
Fenilbutazona		Probenecid	
Fenitoína		Tamoxifeno	
Flucloxacilina *		Tolazomida	
Flurbiprofeno *		Tolbutamida	
Furosemida		Triptólano	

* Sitio de unión principal para aquellos fármacos que se unen a más de un sitio.

Tabla 14. Sustancias que se fijan a los distintos sitios de unión a la seroalbúmina

La más pequeña de las proteínas plasmáticas es la α_1 -glicoproteína ácida, sus niveles plasmáticos normales oscilan entre 0,4 y 1,0 g/L, aunque se encuentran aumentados en procesos inflamatorios, malignos o ante situaciones de

estrés. La α_1 -glicoproteína fija fundamentalmente fármacos de carácter básico, aunque también puede unir algunos de tipo ácido.

FÁRMACOS QUE SE UNEN A LA 1-GLICOPROTEÍNA ÁCIDA
Antiamfímicos (aprindina, bupivacaina, disopiramida, lidocaina, quinidina, verapamilo).
Antidepresivos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina).
β -bloqueantes (alprenolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol).
Analgésicos opiáceos (metadona, petidina).
Otros fármacos: clorpromacina, entromicina, metoclopramida, dipiridamol, nicardipina, fenciclidina, prazosina, prednisona, progesterona, triazolam.

Tabla 15. Fármacos que se unen a la α_1 -glicoproteína ácida

También son proteínas transportadoras las α , β y γ globulinas, cuyo peso molecular varía en función de la clase a la que pertenecen. Las α y β globulinas presentan elevada especificidad para la unión con ciertos esteroides, sin embargo, la γ -globulina reacciona específicamente con antígenos, pero inapreciablemente con la mayoría de los fármacos. (29)

Finalmente, las lipoproteínas son moléculas de gran tamaño, se caracterizan por contener grandes cantidades de lípidos. Fijan fundamentalmente compuestos muy liposolubles, normalmente de naturaleza básica, por ocusión en su núcleo lipídico.

FÁRMACOS QUE SE UNEN A LIPOPROTEÍNAS
Acido glafenámico Ciclosporina Clorpromacina Diclofenaco Imipramina Probucol Quinidina Tetraciclina

Tabla 16. Fármacos que se unen a las lipoproteínas

A concentraciones bajas de fármaco, la mayoría de él puede fijarse a la proteína, sin embargo, si la concentración de fármaco es elevada, puede producirse la saturación de los sitios de unión a la proteína transportadora, con lo que se obtendría un rápido aumento en la concentración libre de fármaco. Para fármacos con un elevado grado de fijación a proteínas, un pequeño cambio en el porcentaje unido supone grandes modificaciones en el porcentaje libre. Por ejemplo, si el porcentaje unido pasa del 99 al 98%, el porcentaje libre se duplicaría, pasando del 1 al 2%. (29)

El porcentaje de fármaco unido (o libre) va a depender de las concentraciones plasmáticas de fármaco y proteína, del número de sitios de unión en la molécula del portador y de la constante de asociación a dicha proteína transportadora.

Hay que tener en cuenta que la unión fármaco-proteína puede tener carácter restrictivo (el fármaco está retenido casi exclusivamente en el compartimiento donde se encuentra la proteína responsable de la unión) donde el volumen aparente de distribución es bajo, al ser más elevada la concentración total de fármaco en plasma o permisivo donde los volúmenes aparentes de distribución son más elevados, con valores superiores a 0.6 L/Kg.

FÁRMACOS CON ELEVADA UNIÓN A PROTEÍNAS

Dicumarol (99%)	Nortripilina (95%)
Warfarina (99%)	Eritromicina (93%)
Naproxeno (99%)	Fenitoína (93%)
Fenilbutazona (98%)	Probenecid (93%)
Furosemida (98%)	Propranolol (93%)
Tolbutamida (98%)	Digiloxina (91%)
Clofibrato (97%)	Clorpromazina (90%)
Indometacina (97%)	Ritampicina (89%)
Imipramina (96%)	Acido salicílico (81%)
Clorotiazida (95%)	Dexametasona (77%)

FÁRMACOS CON UNIÓN INTERMEDIA A PROTEÍNAS

Quinidina (75%)	Teofilina (59%)
Cloranfenicol (70%)	Glutetimida (55%)
Betametasona (63%)	Penicilina G (52%)
Metotrexato (63%)	Fenobarbital (50%)
Acido acetilsalicílico (61%)	Sulfadiazina (45%)
Pelidina (60%)	Estreptomicina (35%)

FÁRMACOS CON UNIÓN BAJA A PROTEÍNAS

Morfina (35%)	Ampicilina (13%)
Oxitetraciclina (31%)	Gentamicina (10%)
Digoxina (29%)	Cefalexina (9%)
Tetraciclina (24%)	Paracetamol (4%)
Anfetamina (22%)	

Tabla 17. Porcentajes de unión plasmáticas de diversos fármacos.

La causa más frecuente de modificación de la fracción libre de un fármaco es la interacción por desplazamiento de los sitios de unión al administrarlo simultáneamente con uno o más fármacos. La consecuencia más importante de esta interacción es el aumento de la respuesta farmacológica y, probablemente, también de la toxicidad del agente que es desplazado. Hay que tener en cuenta que dicho aumento tiene carácter transitorio, debido a la acción compensatoria que supone su mayor aclaramiento metabólico y excreción renal. (29)

Para que una interacción por desplazamiento sea significativa, es necesario que concurren las siguientes circunstancias:

- Unión elevada a proteínas del agente que es desplazado.
- Competición de ambos fármacos por los mismos sitios de unión a la proteína transportadora.
- La adición de las concentraciones molares de ambos fármacos, desplazante y desplazado, debe aproximarse a la capacidad de fijación que presenta la proteína a la cual se unen.
- El compuesto desplazante debe presentar mayor afinidad por la unión que el desplazado y/o mayor concentración libre. Se puede considerar que, normalmente, sólo los fármacos de carácter ácido cumplen esta última condición.

En la siguiente tabla se citan otros fármacos que circulan unidos a proteínas en elevada proporción y que por tanto, pueden dar lugar a interacciones por desplazamiento. (29)

FÁRMACOS DESPLAZADOS	FÁRMACOS DESPLAZANTES
Acenocumarina	Acido melenámico
Acido valproico	Acido nalidixico
Antidepresivos triciclicos	Clofibrato
Melotrexato	Fenilbutazona
Tolbutamida	Fenitoina
Warfarina	Salicilatos
	Sulfafenazol
	Sulfamidas

Tabla 18. Interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas.

Aunque *in vitro* la mayoría de los fármacos utilizados corrientemente son capaces de ser desplazados por otros, *in vivo*, los efectos de esta interacción son rápidamente contrarrestados, por lo que el resultado suele carecer de importancia clínica. Por ello, la mayor parte de las interacciones por desplazamiento, hasta

ahora descritas, deberían ser revisadas ya que, en muchos casos, se ha exagerado su significación y riesgo. Hoy día es difícil encontrar ejemplos, clínicamente importantes, de interacciones producidas exclusivamente como consecuencia del desplazamiento de la unión a proteínas.

Dentro de los factores que pueden modificar la fracción de fármaco unido a proteínas se encuentra la modificación de las concentraciones plasmáticas de dichos portadores, la edad es uno de los factores fisiológicos que condicionan dicha concentración ya que como consecuencia de la menor concentración de proteínas plasmáticas que existe en el neonato, la fracción libre de fármacos es bastante más elevada que en adultos. Con la edad se modifica la relación corporal agua/grasa, disminuyen los flujos sanguíneos hepático y renal, disminuye la albúmina plasmática, se altera la perfusión tisular y se produce una profunda perturbación de los procesos metabólicos. A medida que avanza la edad se produce por tanto, una disminución de la unión de fármacos que se fijan a la albúmina, paralela al grado de hipoalbuminemia existente. Por el contrario, los fármacos que se unen a la α_1 -glicoproteína ácida experimentan un aumento en su grado de unión. (29)

La gestación es un estado fisiológico que también supone una modificación en las concentraciones de proteínas, a medida que avanza el estado de gestación se produce una disminución en las concentraciones de seroalbúmina y de globulinas, mientras que la α_1 -glicoproteína ácida aumenta al llegar al tramo final del embarazo.

En los factores patológicos, se ha comprobado que los niveles de seroalbúmina están disminuidos y, aumentados los de las γ -globulinas, en procesos de tipo agudo, como consecuencia de la reacción propia del organismo ante el estado patológico. Incluso enfermedades mentales como son la esquizofrenia y las psicosis dan lugar a una modificación de las concentraciones

de albúmina sérica que, sin embargo, en estos casos, se manifiesta como hiperalbuminemia.

Una disminución en la concentración plasmática de proteínas será significativa solamente para el caso de fármacos que se unen en alta proporción a proteínas (U.P. > 90%), ejemplos de estos son la warfarina con una unión del 95% y el fenobarbital, que se une en un 50%. (29)

4.2.1.3.-Biotransformación

El objetivo fundamental de las reacciones de biotransformación es facilitar la excreción del compuesto, ya sea exógeno o endógeno, de forma que, en la mayoría de los casos, los metabolitos originados son más polares que los compuestos originales de los que proceden. Los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de muchos fármacos están localizados en el retículo endoplasmático liso de hígado, al que se conoce con el nombre de fracción microsomal. Estas enzimas también están presentes en otros órganos como riñón, pulmón y epitelio gastrointestinal, aunque en cantidades menores. (29)

Las reacciones químicas implicadas en el proceso de biotransformación se pueden clasificar en reacciones presintéticas o de fase I (oxidación, reducción, hidroxilación, dealquilación y deacetilación es decir, reacciones de conversión de grupos funcionales que transforman el fármaco original en un metabolito) y reacciones sintéticas o de fase II (conjugación o de síntesis e implican la unión del fármaco o de alguno de sus metabolitos a sustancias endógenas, tales como glucuronato, acetato, sulfato o aminoácido). Muchas reacciones se producen de forma simultánea o consecutiva aunque normalmente, las reacciones presintéticas se realizan en primer lugar y suponen la alteración o introducción de un grupo funcional en la molécula del compuesto, lo que suele traducirse, casi siempre, en

un aumento de su polaridad. Una vez creado el grupo funcional, se lleva a cabo la reacción en fase II, en la cual se produce el acoplamiento a un sustrato endógeno obteniéndose así una molécula de mayor tamaño, con lo que generalmente, se inactiva el fármaco y se facilita su excreción.

En la siguiente tabla se indica de forma esquemática varios procesos de biotransformación que incluye reacciones en fase I y II. (29)

REACCIONES DE BIOTRANSFORMACIÓN	
Reacciones oxidativas	
N y O-Desalquilación	Desipramina
Hidroxilación de cadenas laterales alifáticas y aromáticas	Fenacetina
N-Oxidación	Fenitoína
Formación de sulfoxido	Guanetidina
Desaminación de aminas	Clorpromazina
Desulfuración	Anfetamina
	Tiopental
Hidrólisis de ésteres y amidas	
	Procaina
	Lidocaína
Reducción	
Azorreducción	Prontosil
Nitrorreducción	Cloranfenicol
Reacciones de conjugación	
Glucuronidación (éter y éster)	Acetaminofeno
Acetilación	Naproxeno
Conjugación con glicina	Isoniazida
Conjugación con sulfato	Ácido salicílico
O-, S- y N-Metilación	Esteroides
	Noradrenalina

Tabla 19. Reacciones de Biotransformación

En función de la actividad farmacológica del compuesto que se origina, las reacciones de biotransformación se clasifican en:

- Inactivadoras: representan el caso más frecuente, y suponen la pérdida de actividad del compuesto original.
- Activadoras: cuando el metabolismo resultante es más activo que la molécula inicial.

- Indiferentes: ocurren cuando el metabolito formado tiene una actividad semejante a la del compuesto original, aunque sus características de disposición en el organismo y los parámetros farmacocinéticos son diferentes. (29)

La velocidad a la cual se producen las reacciones de biotransformación puede verse modificada por los siguientes factores:

- Edad.- La mayor parte de los sistemas enzimáticos están presentes desde el nacimiento, aunque la capacidad se encuentra disminuida en los niños y en los ancianos.
- Sexo: Numerosos estudios han puesto de manifiesto la existencia de diferencias en el metabolismo de ciertos fármacos dependientes del sexo.
- Embarazo: Durante el embarazo se ha observado un incremento en la aclaramiento de algunos fármacos que sufren proceso de oxidación.
- Procesos patológicos: Las enfermedades hepáticas afectan en mayor o menor medida al metabolismo de los fármacos.
- Factores ambientales o externos: Factores ambientales como el humo del tabaco, la exposición a insecticidas clorados, etc., pueden modificar el metabolismo y por tanto la respuesta a determinados fármacos.
- Dieta: Los alimentos aportan sustratos necesarios para las reacciones de conjugación, por lo que pueden alterar el metabolismo de determinados fármacos.
- Etanol: El consumo de alcohol, puede dar lugar a IF consecuencia de modificaciones en el metabolismo y en el flujo sanguíneo hepático.
- Factores genéticos: Muchos genes que codifican las enzimas responsables del metabolismo de fármacos se manifiestan en diferentes formas como consecuencia de una mutación genética. A este fenómeno se le denomina polimorfismo, y aunque en algunos casos no presenta importancia clínica, sin embargo en otros, las enzimas resultantes pueden ser inactivas o con un funcionamiento anormal, con lo que los individuos afectados pueden

tener una mejor capacidad para metabolizar aquellos fármacos o sustratos que dependan de dicha enzima. Se define el polimorfismo genético como una característica monogénica que ocurre en una población por lo menos en dos genotipos y fenotipos, ninguno de los cuales presenta una frecuencia inferior al 1 %.

OXIDACIÓN TIPO ESPARTEINA/DEBRISOQUINA		
Beta-bloqueantes	Antidepresivos	Antiasmáticos
Eufuralol	Cloimipramina	Propafenona
Timolol	Amitriptilina	Encainida
Propanolol	Nortriptilina	Flecainida
Meloprolool	Imipramina	N-Propilamina
Alprenolol	Desipramina	Perhexilina
Antihipertensivos	Otros fármacos	
Debrisoquina	Dextrometorfano	Fenformina
Indoramina	Codena	Esparteina
Guanoxan	Fenacetina	Meloxanfetamina
HIDROXILACIÓN TIPO MEFENITONA		
Diazepam	Melobarbital	Omeprazol
Hexobarbital	Imipramina	Propanolol
N-ACETILACIÓN		
Isoniazida	Hidralazina	Aminona
Cafeína	Dapsona	Aminoglutetimida
Procainamida	Nitrocepan	Sulfapiridina

Tabla 20. Fármacos cuyo metabolismo está sometido a algún tipo de polimorfismo genético.

- **Terapia concomitante.-** La administración conjunta de más de un fármaco puede dar lugar a una modificación de metabolismo de alguno de los fármacos implicados. (29)

4.2.1.3.1.-Inducción Enzimática

Es el aumento que se produce en la actividad metabólica, consecuencia de una estimulación específica de la síntesis de determinados equipos enzimáticos.

Isoenzima del Citocromo P-450	Fármacos metabolizados
CYP1A2	Cafeína, clozapina, imipramina, maprotilina, fenacetina, propranolol, R-warfarina, teofilina.
CYP2D6	Amitriptilina, anfetamina, captopril, codeína, desipramina, flecainida, dextrometorfano, dihidrocodeína, difenhidramina, metoprolol, papaverina, haloperidol, imipramina, labetalol, maprotilina, timolol, paroxetina, mexiletina, nortriptilina, ondansetron, propranolol, floridacina, propafenona, penbutolol, penfemacina, venlafaxina.
CYP2C9	Diclofenaco, fluvastatina, ibuprofeno, naproxeno, fenitoína, tolbutamida, ácido metenámico, piroxicam, S-warfarina.
CYP2C19	Clomipramina, diazepam, hexobarbital, imipramina, metobarbital, omeprazol, fenitoína, propranolol, S-mefenitoína.
CYP3A4	Amiodarona, amitriptilina, alprazolam, astemizol, carbamacepina, cisaprida, ciclosporina, clidamicina, clomipramina, clonazepam, dextrometorfano, dapsona, dexametasona, diazepam, diltiazem, hidrocorisona, imipramina, eritromicina, etil-estradiol, felodipino, midazolam, nefinavir, nifedipido, indinavir, lidocaina, lovastatina, simvastatina, tamoxifeno, terfenadina, nimodipino, nisoldipino, propafenona, quinidina, R-warfarina, ritonavir, saquinavir, sertralina, testosterona, triazolam, verapamil, zolpidem.

Tabla 21. Fármacos que son metabolizados por distintas isoenzimas del Citocromo P-450.

El citocromo P-450 no es una simple unidad sino que representa a una familia muy amplia de isoenzimas relacionadas, de las que 30 se encuentran incluidas en la bicapa lipídica del retículo endoplasmático liso. De ellas, solamente 4 ó 5 subfamilias específicas son las responsables de realizar, aproximadamente, el 90 % de las reacciones metabólicas oxidativas de la mayor parte de los agentes utilizados en terapéutica. Estas subfamilias se denominan CYP1A2, CYP2C9 y 19, CYP2D6 y, CYP3A3 y 4. La CYP2D6 presenta polimorfismo genético, existiendo en una proporción pequeña de la población (5-10% de la raza blanca y 0-2% de las razas asiáticas y negra) que apenas la tiene o carecen de ella. A este pequeño porcentaje de la población se le denomina metabolizadores lentos. (29)

El fenómeno de inducción enzimática se aprecia preferentemente en el hígado, aunque también puede ocurrir en otros tejidos. Además, el alcance del fenómeno depende tanto del fármaco o agente implicado como su dosis. Los agentes inductores enzimáticos precisan de un período de latencia para manifestar su efecto, periodo que corresponde al tiempo necesario para estimular la síntesis de los equipos enzimáticos encargados de su biotransformación. Si el citocromo P-450 está implicado, puede que transcurran hasta 2 y 3 semanas para que se manifieste la inducción completamente y, el mismo tiempo, para que desaparezca el efecto al suprimir el agente inductor. (29)

La siguiente tabla cita los agentes inductores enzimáticos más importantes.

INDUCTORES ENZIMÁTICOS	
Alimentos braseados	Fenilbutazona
Aminoglutetimida	Fenitoína
Antipirina	Griseofulvina
Barbitúricos	Hidrocarburos policíclicos condensados
Carbamazepina	Lindano
Carbutamida	Loratadina
Clordiacepóxido	Oxflendazol
Cortisol	Omeprazol
Clofibrato	Prednisolona
DDT	Primidona
Dexametasona	Ritampicina
Dieldrin	Sulfipirazona
Dihidralazina	

Tabla 22. Agentes inductores enzimáticos más importantes.

La inducción enzimática es un proceso complejo, dosis-dependiente. En un primer momento puede manifestarse una inhibición transitoria para después instaurarse la acción inductora propiamente dicha, por medio de la cual un agente estimula el metabolismo de otro, aunque puede que no afecte el metabolismo de otros fármacos que compartan la misma vía metabólica. (29)

Aunque las consecuencias clínicas de la inducción enzimática son diversas, la manifestación más significativa es la pérdida de la eficacia del agente cuyo metabolismo es inducido, además del riesgo de toxicidad que supone la posterior retirada o suspensión del compuesto inductor, desencadenante del proceso. Si el compuesto afectado, en su proceso de biotransformación da lugar a metabolitos activos o tóxicos, el hecho de que se produzca la inducción enzimática supone que el paciente va a estar expuesto a una mayor cantidad de los mismos, por lo que el perfil farmacológico del compuesto inducido puede verse modificado de manera muy acusada. El efecto inductor enzimático es reversible y desaparece al cabo de un tiempo más o menos prolongado tras interrumpir la administración del agente inductor, la duración del período de latencia y la recuperación de las condiciones basales varían de uno a otro inductor.

La inducción enzimática se puede manifestar como heteroinducción la cual se produce cuando un agente es capaz de exaltar el metabolismo de uno u otros agentes o como autoinducción la cual ocurre cuando un agente es capaz de aumentar su propio metabolismo.

Se ha demostrado que la inducción de citocromo P-450 requiere una síntesis "de novo" de proteínas, es decir implica un aumento en la síntesis enzimática y no una activación de la enzimática, aunque no todos los inductores actúan por el mismo mecanismo. Algunos inductores como los hidrocarburos policíclicos y el fenobarbital son capaces de inducir otras enzimas como son las implicadas en procesos de glucuronización o conjugación con glutatión.

En la siguiente tabla se resumen las interacciones más frecuentes por inducción enzimática y sus consecuencias clínicas. (29)

INDUCTOR	FÁRMACO	EFFECTO DE LA INTERACCIÓN
Aminogluteimida Barbitúricos Carbamazepina Gluteimida Fenazona Ritampicina	Anticoagulantes orales	Disminución del efecto anticoagulante
Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Primidona Ritampicina	Anticonceptivos orales	Disminución del efecto anticonceptivo. Riesgo de embarazo.
Aminogluteimida Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Primidona Ritampicina	Corticosteroides	Disminución del efecto de los corticosteroides
Tabaco	Haloperidol	Disminución del efecto del haloperidol
Tabaco	Pentazocina	Disminución del efecto de la pentazocina
Ritampicina	Fenitoína	Disminución del efecto de la fenitoína
Barbitúricos Ritampicina Tabaco	Teofilina	Disminución del efecto de la Teofilina

Tabla 23. Interacciones más frecuentes por inducción enzimática y sus consecuencias clínicas.

4.2.1.3.2.-Inhibición Enzimática

La actividad de las enzimas microsomales puede ser inhibida por diversas sustancias, como los fármacos, aumentando la cantidad de los mismos disponible para ejercer su acción. La inhibición del metabolismo es, en general, más fácil de

predecir que la inducción, la cual está más afectada por diferencias genéticas entre los individuos.

La disminución del metabolismo que se produce sobre el agente afectado cuando se administra conjuntamente un inhibidor, da lugar a su acumulación en el organismo, con lo que el efecto resultante es el mismo que si se aumentase su dosis, existiendo un mayor riesgo de toxicidad. Además, también puede producirse una disminución en la eficacia de aquellos fármacos cuya actividad reside en sus metabolitos. (29)

En la inhibición enzimática intervienen las enzimas microsomales hepáticas, y puede clasificarse de la forma siguiente:

- Inhibición competitiva: cuando se produce competición por el enzima específico, de forma que el compuesto inhibidor reduce la biotransformación del otro compuesto. Este tipo de inhibición puede compensarse aumentando la concentración del agente que resulta afectado.
- Inhibición no competitiva: el agente inhibidor forma un complejo con la enzima, por lo que se reduce o imposibilita completamente la interacción del enzima con el compuesto que resulta afectado. Este tipo de inhibición puede ser reversible o no, aunque no se podrá compensar aumentando la concentración del agente que es inhibido.

El fenómeno de inducción enzimática puede tardar varios días e incluso semanas en manifestarse completamente, mientras que la inhibición puede suceder en tan solo 2-3 días, apareciendo rápidamente signos de toxicidad.

En la siguiente tabla se recogen los agentes inhibidores enzimáticos más importantes. (29)

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	
Alopurinol	Fluconazol
Azapropazona	Fluoxetina
Cloranfenicol	Isoniazida
Cimetidina	Ketoconazol
Ciprofloxacina	Metronidazol
Corticosteroides	Miconazol
Dextropropoxifeno	Quinolonas
Diltiazem	Sulfafenazol
Disulfiram	Sulfipirazona
Enoxacina	Tranilcipromina
Eritromicina	Verapamilo
Fenilbutazona	

Tabla 24. Agentes inhibidores enzimáticos más importantes.

Se puede considerar que la inhibición enzimática conlleva cambios más acusados en las concentraciones plasmáticas de un fármaco que la inducción. La inhibición enzimática del metabolismo de un fármaco puede ser estereoespecífica. Dentro de los agentes químicos contaminantes que presentan efecto inhibidor enzimático se encuentra el plomo, ya que se ha comprobado que este contaminante es capaz de alargar de forma muy acusada la semivida de fármacos. La significación clínica de muchas interacciones por inhibición enzimática depende de la magnitud con la cual aumenten los niveles plasmáticos del agente afectado. Si éstos se mantienen dentro del margen terapéutico, la interacción puede ser considerada como beneficiosa. Si no es así, la interacción será adversa.

Las interacciones más importantes producidas por inhibición enzimática, así como los efectos resultantes de las mismas se recogen en la siguiente tabla. (29)

INHIBIDOR	AGENTE	EFFECTO DE LA INTERACCIÓN
Clorpromazina Disulfiram Latanoxef Metronidazol	Etanol	Reacción tipo disulfiram por aumento niveles acetaldehído.
Metronidazol Fenilbutazona Sulfipirazona	Anticoagulantes orales	Aumento del efecto anticoagulante. Riesgo de hemorragia.
Alopurinol	Azatioprina Mercaptopurina	Aumento del efecto Azatioprina/mercaptopurina. Toxicidad.
Eritromicina Troleandromicina	Corticosteroides	Aumento del efecto de los corticosteroides
Cloranfenicol Isoniazida	Fenitoína	Aumento del efecto de la fenitoína
Ecotiofato	Suxametonio	Aumento del bloqueo neuromuscular.
Azapropazona Cloranfenicol Fenilbutazona	Tolbutamida	Aumento del efecto de la tolbutamida
IMAOs	Alimentos ricos en tiramina	Crisis hipertensivas
Cimetidina	Teofilina	Toxicidad: hipotensión, convulsiones
Ácido valproico	Fenobarbital	Sedación, letargia
Isoniazida	Carbamazepina	Confusión, ataxia, letargia.

Tabla 25. Interacciones más importantes producidas por la inhibición enzimática y sus efectos.

4.2.1.4.-Excreción renal

La excreción es un proceso fisiológico utilizado para la eliminación de sustancias, tanto de naturaleza endógena como exógena. Las vías de excreción son numerosas: salivar, fecal, pulmonar, a través de leche materna, urinaria, etc.

Los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. Los órganos excretores, excluidos los pulmones, eliminan los compuestos polares más eficazmente que las sustancias con alta liposolubilidad, las cuales deben de ser transformadas previamente en compuestos más polares. Las sustancias excretadas con las heces son principalmente las que han sido administradas por vía oral o los metabolitos excretados en bilis y no reabsorbidos en el tracto intestinal. La excreción de fármacos en la leche materna es importante no solo por la cantidad eliminada sino porque los agentes excretados pueden producir efectos indeseables en el lactante. La excreción pulmonar tiene importancia sobre todo en la eliminación de gases y vapores anestésicos, aunque ocasionalmente también se excretan por esta vía pequeñas cantidades de otros fármacos o metabolitos.

La mayoría de las interacciones que afectan a la excreción de los fármacos se producen por alteración en la excreción renal. La excreción renal de los principios activos implica la existencia de uno o varios de los procesos siguientes: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular activa. Estos procesos pueden ser modificados por la administración conjunta de otros agentes terapéuticos u otras sustancias exógenas, de tal manera que se manifiesta una interacción. (29)

4.2.1.4.1.- Interacciones que afecta a la filtración glomerular renal

El glomérulo es una membrana semipermeable que filtra el plasma gracias a la alta presión hidrostática de la sangre que facilita un proceso continuo de filtración, generando un ultrafiltrado que sale del glomérulo y fluye hacia la cápsula de Bowman. El volumen de sangre que llega al glomérulo es de 1200 ml/min. de los cuales, filtran 760 ml/min. y pasan al túbulo aproximadamente 130 ml/min., valor fisiológico del grado de filtración glomerular. (29)

El proceso de filtración se ve facilitado por la alta permeabilidad de los capilares del glomérulo, de forma que el fármaco que circula en el plasma será capaz de atravesar los poros en función de su tamaño molecular, siempre y cuando no se encuentre unido a proteínas.

La velocidad de filtración glomerular de un fármaco es directamente proporcional a concentración libre en plasma y al flujo glomerular. Por ello, las interacciones que afectan a la filtración glomerular pueden estar causadas por una modificación de la unión del fármaco a proteínas plasmáticas aunque, si éstas se producen, son de efecto transitorio y de escasa significación clínica. Los fármacos capaces de modificar el flujo glomerular pueden dar lugar a interacciones de mayor relevancia clínica. El flujo de sangre a través de los riñones está controlado parcialmente por la producción de prostaglandinas renales, de manera que si se inhibe su síntesis, se puede disminuir la excreción renal de compuestos incrementándose sus niveles plasmáticos. La significación clínica de este tipo de interacción dependerá del tiempo durante el cual la velocidad de filtración glomerular se haya reducido y de las características del fármaco que se acumula. (29)

4.2.1.4.2.- Interacciones que afecta a la secreción tubular renal

El proceso de secreción tubular permite el paso de los fármacos y otras sustancias desde la sangre hacia la luz tubular, a través de las paredes de los túbulos. Este paso obedece a un mecanismo de transporte activo con cierta selectividad hacia compuestos endógenos de carácter ácido o básico y, algunos de carácter neutro. Se realiza un contra de gradiente y con consumo energético.

La siguiente tabla muestra una relación de fármacos que se eliminan por vía renal tras sufrir un proceso de secreción tubular. (29)

FÁRMACOS DE CARÁCTER ÁCIDO DÉBIL	FÁRMACOS DE CARÁCTER BÁSICO DÉBIL
Ácido acetilsalicílico Cefalosporinas Clorpropamina Clotibrato Indometacina Metotrexato Penicilinas Fenibutazona Probenecid Ácido salicílico Sulfonpirazona Diuréticos tiazídicos	Amiodarona Cimetidina Diltiazem Digoxina Procainamida Quinidina Quinina Ranitidina Trimetoprima Triamtereno Verapamilo

Tabla 26. Relación de fármacos que se eliminan por vía renal tras sufrir un proceso de secreción tubular.

Se produce una interacción en secreción cuando los elementos interactuantes compiten por el mismo portador en la pared de los túbulos renales. Los compuestos de carácter básico tienen un sistema específico de transporte tubular activo, por lo que pueden producirse también interacciones por competición. La siguiente tabla recoge algunos fármacos que pueden inhibir la secreción tubular así como aquellos que como consecuencia de la inhibición ven afectada su semivida de eliminación.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SECRECIÓN	FÁRMACOS QUE VEN AFECTADA SU $t_{1/2}$
Probenecid Fenibutazona Sulfonamidas Ácido acetilsalicílico Diuréticos tiazídicos Indometacina Dicumarol Verapamilo Quinidina	Penicilina Clorpropamida Indometacina Litio

Tabla 27. Fármacos que pueden inhibir la secreción tubular y aquellos que como consecuencia de la inhibición ven afectada su semivida de eliminación.

4.2.1.4.3.- Interacciones que afecta a la reabsorción tubular renal

El proceso de reabsorción renal de sustancias tiene lugar por dos mecanismos:

- Transporte activo: Mecanismo empleado por sustancias endógenas que son reabsorbidos mayoritariamente en los túbulos proximales en contra de gradiente de concentración.
- Difusión pasiva: Es el mecanismo de reabsorción más frecuente y se realiza a favor de gradiente de concentración, por lo que las sustancias más apolares o lipófilas presentan una mayor capacidad de reabsorción. Este proceso tiene lugar en el túbulo contorneado distal. (29)

De los 130 ml de plasma que pasan a los túbulos, solamente llegan 1 ml/minuto a la zona en la que se produce la reabsorción. Las sustancias disueltas, como los fármacos, que han filtrado a través del glomérulo pueden ser reabsorbidas o no a través de los túbulos.

Como únicamente las moléculas liposolubles son las que sufren proceso de reabsorción tubular y, gran parte de los fármacos son ácidos y bases débiles, que se encuentran parcialmente ionizadas al pH de la orina, dicho pH puede condicionar el proceso de reabsorción.

En general, se puede afirmar que a valores de pH inferiores al pKa, el equilibrio estará desplazado hacia la forma no ionizada, y a valores de pH superiores al pKa de la molécula, el equilibrio se encontrará desplazado hacia la forma ionizada. (29)

Los agentes acidificantes y alcalinizantes de la orina tendrán una gran influencia en la excreción de las moléculas de carácter ácido o básico que sean susceptibles de reabsorberse.

Hay que indicar que distintos factores fisiopatológicos como la edad, el sexo, la insuficiencia renal y cardíaca, la obesidad, etc., pueden afectar la excreción renal de los fármacos y, en consecuencia, alterar su respuesta terapéutica.

4.2.1.4.4.- Interacciones que afectan a la excreción biliar

La excreción biliar se produce por un mecanismo de transporte activo responsable del paso de las sustancias desde la sangre hasta la bilis. Se han descrito tres sistemas de transporte activo biliar: uno, utilizado por ácidos orgánicos, sobre todo ácidos carboxílicos y sulfónicos; otro, por bases orgánicas, fundamentalmente bases de amonio cuaternario. Ambos sistemas de transporte no son selectivos y los iones de igual carga pueden competir entre sí por dicho transporte. Por último, los esteroides y las sustancias relacionadas son transportados a la bilis mediante un tercer sistema. En todos los casos, el transporte activo es proceso saturable que se produce en contra del gradiente de concentración. (29)

Muchos compuestos polares con PM superiores a aproximadamente 400, son secretados activamente en la bilis de forma inalterada o bien conjugados con glucurónido o glutatión. Los fármacos y sus metabolitos pueden competir por el proceso de excreción biliar o por la reacción de conjugación inicial.

4.2.2.-Interacciones Farmacodinámicas

Son aquellas en las cuales dos o más fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) son administrados en forma simultánea y las situaciones en las cuales la sensibilidad o la capacidad de respuesta de los tejidos a un fármaco es alterada por otra. Las interacciones farmacodinámicas también han sido consideradas como situaciones en las cuales hay un cambio en el efecto del

fármaco sin un cambio en la concentración plasmática del mismo. (2) En ocasiones, los fármacos compiten por receptores específicos aunque, generalmente, se trata de un proceso indirecto que supone la interferencia con distintos mecanismos fisiológicos. La modificación producida como consecuencia de este tipo de interacción puede suponer la exaltación, adición o disminución de la intensidad de la respuesta. (29)

4.2.2.1.- Antagonismo

Un fármaco reduce o bloquea la eficacia del otro. Esto ocurre con frecuencia cuando dos medicamentos están en competencia por los mismos receptores. (29)

4.2.2.2.-Sinergismo

En el sinergismo, un fármaco aumenta los efectos clínicos de otro. Se dice que una interacción es sinergista si el efecto clínico combinado de dos medicamentos es mayor que la suma de sus efectos individuales. (1) Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas (3).

4.2.3.- Interacción Fármaco-Alimento

La proporción de reacciones adversas debidas a interacciones entre medicamentos y alimentos no se conoce exactamente y, en muchas ocasiones, solamente cuando se produce una reacción adversa grave, este tema recibe la atención debida. La primera interacción entre un medicamento y un nutriente con consecuencias graves fue la deficiencia de vitamina B6 inducida por isoniazida, debida a una interacción producida en el ámbito de la metabolización, que se observó a principios de los años cincuenta.

Los efectos producidos por este tipo de interacciones pueden ser muy diversos en su tipo e intensidad, y van desde aparentes infradosificaciones debidas a la presencia de alimentos que retardan o inhiben la absorción o la acción de fármacos hasta, por el contrario, interacciones debidas a fármacos que afectan a la biodisponibilidad o a la utilización de nutrientes. (31)

Las principales variables que influyen en la aparición de una interacción son:

- Características fisicoquímicas y la composición enantiomórfica del medicamento.
- El intervalo de tiempo entre la comida y la administración de medicamentos.
- La cantidad y composición de las comidas (principalmente grasa, proteína y fibra).
- La dosis del medicamento.

Los medicamentos que con mayor frecuencia pueden ser objeto de interacciones con alimentos con posibles manifestaciones clínicas importantes son:

- Fármacos con un margen terapéutico estrecho.
- Aquellos que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto.
- Fármacos que para ser eficaces deben mantener una concentración plasmática sostenida.

Actualmente no se dispone de una base científica para predecir el efecto de los alimentos sobre un determinado medicamento o un grupo terapéutico.

Otras variables son: el uso de varios medicamentos, la formulación del medicamento, los alimentos en su cantidad y composición, el momento en el que se ingieren con respecto a la toma de los medicamentos, características de la persona expuesta incluyendo edad, estado nutricional, patología y de diferencias

interindividuales tales como la cantidad de enzimas metabólicos, por ejemplo CYP 3A4 en los tejidos. (31)

Cuantitativos	Potenciación de la actividad farmacológica	Riesgo de toxicidad
	Disminución de la actividad farmacológica	Riesgo de ineficacia
Cualitativos	Retraso en la aparición de los efectos farmacológicos	
	Respuesta farmacológica distinta a la del medicamento	

Tabla 28. Efectos de los alimentos en la actividad de los fármacos. (IAM)

4.2.3.1.-Definición de Interacción entre nutriente y medicamento.

Una interacción entre un nutriente y un medicamento puede definirse como:
 "La modificación de los efectos de un nutriente por la administración anterior o simultánea de un medicamento"

"La modificación de los efectos de un medicamento por la administración anterior o simultánea de un nutriente"

En toda interacción hay, pues, un fármaco o un nutriente cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como causantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional. (31)

4.2.3.2.-Tipos de Interacciones entre alimentos y medicamentos

Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos, como pueden ser:

- En función del sustrato (medicamento o alimento) que ve modificado su comportamiento por la presencia del otro.
- Lugar en el que se produce la interacción (estómago, intestino, hígado),
- Tiempo durante el cual se observan los efectos de la interacción, esta puede ser inmediata o retardada (ej. osteoporosis).
- En función de si el efecto final es beneficioso o contraproducente, etc.
- De acuerdo con su mecanismo: interacciones fisicoquímicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas.

4.2.3.2.1.- Clasificación de las Interacciones en base al sustrato

4.2.3.2.1.1.-Interacciones Alimento-Medicamento (IAM)

Este tipo de interacciones es de gran importancia, puesto que actúan sobre la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad en el organismo ante una situación patológica y, por tanto, el medicamento no cumpliría con la misión para la que fue prescrito. Dentro de las interacciones de los alimentos sobre los medicamentos, cabe considerar tanto los efectos inespecíficos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a componentes concretos de los alimentos. (31)

4.2.3.2.1.2.-Interacciones Medicamento-Alimento (IMA)

En este tipo de interacciones se produce una modificación de la utilización normal de los nutrientes y del estado nutricional del paciente debida a la administración de fármacos. La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, sólo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados y en poblaciones malnutridas. (31)

Alimento $\Rightarrow$ Medicamento (IAM)	Efectos inespecíficos provocados por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. Efectos de un componente concreto del alimento. Efectos derivados de un desequilibrio (aumento o disminución) significativo de algún componente de la dieta.
Medicamento $\Rightarrow$ Alimento (IMA)	Interacción directa entre un nutriente y un fármaco Efectos provocados por el fármaco en las funciones fisiológicas orgánicas

Tabla 29. Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos.

4.2.3.2.2.-Clasificación de las Interacciones por su mecanismo

Estas interacciones se deben a fenómenos de tipo fisicoquímico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que intervengan procesos fisiológicos del organismo. El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco o de nutriente posteriormente absorbible, lo que supone una pérdida en su biodisponibilidad.

4.2.3.2.2.1.-Interacciones Físico-Químicas

Los mecanismos de producción de las interacciones fisicoquímicas son los siguientes.

Complejación o formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento: La creciente presencia en el mercado de alimentos enriquecidos o fortalecidos con calcio, hierro y otros minerales y vitaminas pueden producir interacciones con medicamentos que son considerados adecuados para su ingesta con una dieta normal.

Adsorción: El medicamento se une a un componente de la dieta o, en el caso de nutrición enteral a la sonda, produciéndose dificultades de acceso del fármaco a la superficie de la mucosa gastrointestinal, dando lugar a una disminución de la biodisponibilidad. Parece depender principalmente del contenido en fibra y pectina de la dieta.

Aumento de la solubilidad de algunos fármacos debido a algún componente de los alimentos, como la grasa: Se encuentra muy relacionada con el efecto estimulante de los alimentos sobre las secreciones gastrointestinales como son las sales biliares, ya que pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior.

Interacciones causadas por modificaciones del pH gastrointestinal: Puede producirse a dos niveles:

Interacción debida al efecto general de la presencia de alimentos en el estómago:

La presencia de alimentos en el estómago provoca una modificación del pH del contenido gástrico. En el estómago vacío el pH es del orden de 1, mientras que con alimentos el pH puede estar entre 2,5 y 3,5. Además, la ingesta de alimentos conlleva un retraso en el vaciado gástrico y por tanto una prolongación en la permanencia del medicamento en el estómago. Si el fármaco es lábil en medio ácido, es lógico que se degrade en mayor proporción si se ingiere conjuntamente con alimentos que en ayunas o con un vaso de agua.

- Interacción con bebidas refrescantes (no alcohólicas) y zumos, cuyos valores de pH son del orden de 2-4. La interacción sólo se produce si hay una disgregación del fármaco en una de estas bebidas, para facilitar su ingestión o incluso para enmascarar su sabor. (31)

Interacciones basadas en un mecanismo Redox: Cabe destacar dentro de este

grupo el efecto que pueden ejercer los alimentos ricos en vitamina C en la absorción del hierro, ya que este mineral sólo se absorbe si se encuentra en estado de oxidación II. El ácido ascórbico, por su carácter reductor, puede facilitar la transformación del Fe^{3+} en Fe^{2+} favoreciendo, por tanto, su absorción.

4.2.3.2.2.2.-Interacciones Farmacocinéticas

En este tipo de interacciones, los alimentos pueden actuar modificando la farmacocinética normal del medicamento.

Absorción: Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. Otro tipo de interacción se produce por la utilización por un medicamento del mismo sistema de transporte del nutriente.

Distribución: Los mecanismos de interacción a este nivel pueden ser de dos tipos: Desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas o déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada. En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual puede acompañarse de un aumento en sus acciones.

Metabolismo: Son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica, y en las interacciones con alimentos se incluyen también casos con consecuencias muy importantes. (31)

<i>Isoenzima</i>	<i>Sustratos</i>	<i>Inductores</i>	<i>Inhibidores</i>
CYP3A4	Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, astemizol, cisaprida, terfenadina, felodipino, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, entromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipino, lidocaína, quinidina, lovastatina, simvastatina e imatinib	Carbamazepina, corticoides, fenitoína, fenobarbital, rifampicina e Hypericum perforatum	Cimetidina, imatinib, claritromicina, itraconazol, diltiazem, omeprazol, entromicina, miconazol, fluoxetina, quinidina, fluconazol, ketoconazol, zumo de pomelo y naringina

Tabla 30. Actividad metabólica del isoenzima CYP3A4.

Las interacciones entre fármacos y alimentos en el ámbito de metabolización de los primeros pueden explicarse porque:

- Los alimentos aportan los sustratos necesarios para la síntesis y actividad de los enzimas metabolizadores.
- Los alimentos producen cambios en el flujo de sangre esplénico-hepático.
- Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de algunos sistemas enzimáticos.

Las dietas desequilibradas, por su deficiencia en algunos nutrientes, o bien por exceso de ellos, pueden provocar una modificación de los sistemas enzimáticos responsables de la metabolización. También existen componentes específicos de los alimentos que actúan como inductores o inhibidores de la metabolización de fármacos. (31)

INDUCTORES ENZIMATICOS	Aumenta su velocidad de metabolización	[	Disminuye efecto de fármacos	Ineficacia terapéutica
			Aumenta efecto de profármacos	Riesgo de toxicidad
INHIBIDORES ENZIMATICOS	Disminuye velocidad de metabolización	[	Aumenta efecto de fármacos	Riesgo de toxicidad
			Disminuye efecto de profármacos	Ineficacia terapéutica

Tabla 31. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos.

Excreción: Los alimentos pueden influir también a este nivel, modificando el pH de la orina. Existen alimentos y medicamentos acidificantes y alcalinizantes de la orina, dependiendo de la acidez o de la basicidad de las cenizas del alimento (es decir, de su composición en materia mineral). Otro tipo de interacción a este nivel consiste en un efecto competitivo en la reabsorción tubular.

4.2.3.2.3.-Interacciones farmacodinámicas

Estas interacciones producen cambios en la respuesta del paciente a una combinación fármaco-nutriente, sin modificación en la farmacocinética del medicamento o la biodisponibilidad del nutriente. La interacción puede producirse en receptores farmacológicos o por sinergias funcionales y por alteración en los sistemas de transporte celulares. Pueden ser agonistas o antagonistas. También, el estado nutricional ejerce una función significativa en la farmacodinamia de los medicamentos. Son poco frecuentes, ya que por su propia naturaleza los medicamentos y los alimentos tienen destinos y finalidades diferentes en el organismo. (31)

4.3.-Fármacos implicados más frecuentemente

La importancia depende en buena parte de la magnitud del cambio producido en la acción de fármaco y de su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas, por el contrario, si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

4.3.1.-Fármacos potencialmente desencadenantes de Interacción Farmacológicas

- Los que muestran una alta afinidad a proteínas y por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación.
- Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan o porque lo inhiben.
- Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos; es el caso de los diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

4.3.2.-Fármacos que potencialmente son objeto de interacción.

- Aquellos cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco;
- Los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, y
- Aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción. (3)

4.4.- Factores que contribuyen a la aparición de las interacciones entre los fármacos.

4.4.1.-Factores relacionados con los fármacos utilizados y terapéutica empleada.

Efectos farmacológicos múltiples: La mayoría de los fármacos utilizados en los tratamientos actuales tienen la capacidad de influir en muchos sistemas fisiológicos. Por lo tanto, existe una posibilidad más elevada de que dos fármacos administrados en forma simultánea afecten algunos de los mismos sistemas.

Múltiples médicos que prescriben: Algunos individuos necesitan ser atendidos por más de un médico y no es infrecuente que un paciente vea a uno o más especialistas. Con frecuencia es difícil que cada uno de los médicos que prescribe conozca todos los medicamentos que le han prescrito los otros a un paciente en particular y estas situaciones podrían generar dificultades.

Uso de medicamentos de venta libre: En muchas comunicaciones de interacciones entre fármacos se ha hablado del uso simultáneo de un fármaco prescrito con otro de venta libre.

Incumplimiento del paciente: Por distintas razones muchos pacientes no ingieren la medicación de la forma indicada por el médico que la prescribió. Algunas de las causas pueden ser que no se ha recibido las indicaciones

suficientes de parte del médico o del farmacéutico acerca de cómo y cuándo ingerir la medicación, es comprensible que un paciente anciano que tal vez este consumiendo cinco o seis medicamentos varias veces por día en diferentes horarios pueda confundirse u olvidarse de tomar su medicación, aunque estos hechos de ninguna manera son privativos de la población geriátrica.

Abuso de medicamentos: La tendencia de algunos individuos a abusar o a utilizar los medicamentos deliberadamente mal también puede conducir a una incidencia mas elevada de interacciones entre fármacos. (2)

4.4.2.- Variables relacionadas con el paciente

En el ser humano existen muchos factores que influyen en la respuesta de un fármaco. Algunas notificaciones han indicado la forma en que estos factores pueden predisponer a un paciente al desarrollo de reacciones adversas a un fármaco y es posible anticipar que muchas de estas consideraciones también serán aplicables al desarrollo de interacciones entre fármacos. Por todo lo anterior ya mencionado podemos decir que los factores más importantes son:

- Edad
- Factores genéticos
- Estados patológicos
- Consumo de alcohol
- Tabaquismo
- Dieta
- Factores ambientales
- Variación individual

4.5.-Detección y prevención de las Interacciones Farmacológicas

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas:

- Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción.
- Tener en cuenta en forma especial las interacciones que dan origen a situaciones más graves.
- Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicados.
- Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar más frecuentemente una interacción.
- Tratar de reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben de administrarse.
- Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.
- Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar.
- Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo. (3)

5.- FÁRMACOLOGÍA PEDIÁTRICA

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan los procesos de absorción distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y los mecanismos de acción de estos, la síntesis enzimática y la producción y distribución de los receptores. Estas modificaciones son máximas en la época perinatal con grandes cambios y necesidades adaptativas que condicionan las respuestas farmacocinéticas y de los receptores, cuyo desconocimiento ha llevado a numerosos fracasos terapéuticos.

La consideración del niño, en especial el recién nacido como si fuera un adulto pequeño ha producido casos de severa iatrogenia medicamentosa.

La administración de fármacos en Pediatría presenta algunos problemas, no solamente por las diferencias de biodisponibilidad en las distintas edades sino que el fármaco también puede afectar por sí misma los procesos de crecimiento y desarrollo y este efecto puede verse luego de muchos años de cuando ocurrió la administración del fármaco.(8)

5.1.-Nociones de Fisiología Pediátrica

Desde el punto de vista sanitario el término "pediatría" se aplica a la persona de edad inferior a los 18 años, edad a partir de la cual pasa a considerarse adulto.

La FDA, considerando la existencia de complejos cambios y diferencias en la anatomía, bioquímica y fisiología, en el comportamiento y maduración del SNC y numerosos sistemas orgánicos dependientes de la edad, ha dividido la población pediátrica en 5 grupos:

Grupo pediátricos en función a la edad	
Neonatos	Edad: 0 - 28 días
Recién nacidos prematuros:	
Edad gestacional menor a 38 semanas	
Recién nacidos a término:	
Edad gestacional 38 - 42 semanas	
Lactantes	
Edad 29 días a 1 año	
Niños	
Pre-escolares: 1 a 5 años	
Escolares: 5 a 13 años	
Adolescentes	
Edad 13 a 18 años	

Tabla 32. Grupo pediátricos en función de la edad.

5.1.1.- Composición corporal

La composición corporal del niño se diferencia de la del adulto, fundamentalmente, en relación al contenido en agua, grasa y proteínas plasmáticas. Estos valores se modifican a su vez según el grupo de edad considerado y tienen gran influencia en los parámetros farmacocinéticos. (8)

Contenido en agua corporal		
Prematuros	90 - 80 %	En función de la edad gestacional
Recién nacidos a término	80 - 70 %	Existe una pérdida acelerada en los primeros días de vida postnatal
Lactantes	70 - 60 %	
Niños	60 - 55 %	
Adultos	55 %	

Tabla 33. Porcentaje de agua en el organismo en función de la edad.

Contenido en grasa corporal		
Prematuros	< 20%	El tejido adiposo se deposita fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo
Recien nacidos a término	20 - 25 %	
Lactantes	25 - 20 %	
Escolares	20 - 15 %	
Adolescentes	15 - 25 %	Este incremento se produce fundamentalmente en las niñas pudiendo llegar al 30 %

Tabla 34. Porcentajes de grasa en el organismo en función de la edad.

5.1.2.- Sistema cardiorrespiratorio

En el periodo prenatal el feto está sometido a bajas presiones de oxígeno (el intercambio de gases se lleva a cabo a través de la placenta), por lo que necesita disponer de un exceso de medios de transporte (poliglobulia) para conducir dicho oxígeno, sin pérdida alguna, a todos los tejidos. Este periodo existe una amplia comunicación entre la circulación pulmonar y la sistémica. La circulación extrafetal discurre hasta la placenta a través de las dos arterias umbilicales y retorna, una vez oxigenada, por la vena umbilical. Todas estas estructuras sufren, en condiciones normales, una involución en los primeros días de vida. Después del nacimiento el niño es autónomo en su función respiratoria y el exceso de hematíes se destruye, produciendo bilirrubina como subproducto del catabolismo de la hemoglobina. La frecuencia respiratoria varía desde las 30-40 respiraciones/min. en los seis primeros meses de vida hasta las 15-20 propias del adulto y que se alcanzan alrededor de los 10 años de vida. La frecuencia cardíaca de 110-150 pulsaciones/min. en el recién nacido, hasta situarse alrededor de las 60 pulsaciones/min. propios del adulto, en la adolescencia. La tensión arterial

sufre una evolución inversa a los parámetros anteriores partiendo de valores 80/50 mmHg propia de los primeros días hasta alcanzar los 130/80 mmHg. (8)

5.1.3.-Sistema urinario

La función fundamental del riñón es mantener la homeostasis corporal en relación a fluidos y electrolitos, especialmente lábil en el niño, y colaborar en la excreción de sustancias de desecho catabólicas o de otra procedencia. La maduración de los distintos procesos, filtración glomerular (FGR), absorción y excreción tubulares maduran progresivamente hasta alcanzar valores definitivos alrededor de los 2-3 años. Estos procesos, sobre todo la función glomerular, tienen gran trascendencia en el comportamiento farmacocinético.

5.1.4.- Sistema hepatobiliar

El hígado constituye el 5% del peso corporal del recién nacido en donde se encuentra almacenado el hierro, verdadero reservorio para complementar la carencia de este elemento en el periodo de lactancia y el glucógeno (que será utilizado en el periodo neonatal inmediato), pero sólo supone el 2% del peso en la edad adulta. En el hígado se sintetizan la mayor parte de las proteínas pero la madurez de tal función es variable en función del tipo de proteína y, aminoácidos como la cistina o taurina deben considerarse esenciales. Las reacciones metabólicas que tienen lugar en este órgano tienen gran influencia en la farmacocinética y están presentes o maduran progresivamente a partir del nacimiento. (8)

5.1.5.- Sistema endocrino

5.1.5.1.-Páncreas

La función exocrina del páncreas alcanza su madurez a lo largo del primer año de vida excepto en las enzimas implicadas en la digestión de los hidratos de

carbono que se encuentran maduras al nacimiento. La insulina (función endocrina) puede considerarse como la hormona de crecimiento por excelencia durante el periodo fetal.

5.1.5.2.-Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

El sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo se desarrolla de forma precoz e independiente de la madre y las hormonas secretadas tienen un efecto directo o indirecto sobre el desarrollo neurológico y del crecimiento en general.

5.1.5.3.-Gónadas

La síntesis de testosterona es precoz en el feto y es decisiva para la virilización normal del feto varón. Después del nacimiento, los valores de testosterona, al igual que los estrógenos en las hembras, permanecen en niveles muy bajos hasta el inicio de la pubertad. (8)

5.2.-Farmacocinética

5.2.1- Absorción

5.2.1.1.-Absorción gastrointestinal

Variables que dependen del paciente que pueden influir sobre la velocidad y cantidad de fármaco absorbido.

5.2.1.1.1.-pH gástrico

En el momento de nacer el pH gástrico es casi neutro, (entre 6 y 8), probablemente por ingestión de líquido amniótico, luego en unas horas baja rápidamente a 1.5-3 hasta volver a la neutralidad en el plazo de 24 a 48 hrs. Entre los 10 y 30 días, va descendiendo en forma progresiva hasta 3.5-5, guardando

una estrecha relación la secreción de ácido clorhídrico con la de pepsina y factor intrínseco y alcanza los valores del adulto aproximadamente a los 3 meses. En el RN pretérmino no se observa este descenso en el pH gástrico, debido a la inmadurez de los mecanismos secretores, llevando a una aclorhidria relativa que podría favorecer la biodisponibilidad de algunos antibióticos que son degradados a pH ácido, como penicilinas, cefalexina, eritromicina.

5.2.1.2.-Tiempo de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal

Durante el período neonatal el tiempo de vaciamiento gástrico y la actividad peristáltica intestinal es irregular e impredecible. El vaciado dura más tiempo que en el adulto y depende del tipo de alimentación (sólida o líquida). El tiempo de vaciamiento gástrico alcanza los niveles del adulto entre los 6 y 8 meses. La motilidad intestinal varía mucho en el periodo perinatal y depende de la presencia o no de alimentos. Los RN a término tienen contracciones duodenales con una periodicidad semejante al adulto en ayunas, aunque es menor el número de contracciones. La actividad motora durante el ayuno o entre digestiones es también menor en los niños. Durante los 2-4 primeros días de vida se ha demostrado ausencia de peristaltismo gástrico, el estómago en esta época se vacía por una combinación de factores como el incremento del tono de la musculatura gástrica, la contracción del antro y la presión hidrostática. El tiempo de vaciamiento gástrico en los RN pretérmino y a término es prolongado, de 6 a 8 horas. A partir de los 6 meses se alcanzarían los valores del adulto. (8)

5.2.1.3.-Presencia de alimento

No existen estudios definitivos entre la interacción de los fármacos y la leche en la etapa neonatal.

5.2.1.4.-Actividad de las enzimas pancreáticas

En el RN se observa una inmadurez en la función biliar, con escasa secreción de ácidos biliares pudiendo afectar la absorción de los fármacos liposolubles. En el pretérmino existe una deficiencia de alfa amilasa intestinal. El lactante de 4-6 meses también posee deficiencia de la alfa amilasa y otras enzimas que influyen en la absorción de algunos fármacos.

5.2.1.5.-Colonización bacteriana del tubo digestivo

Durante la vida fetal el tracto gastrointestinal es estéril. Luego del nacimiento se produce la colonización y se detectan bacterias a las 4 a 8 horas de vida. Luego de la eliminación del meconio, las primeras deposiciones están compuestas por estafilococos, enterococos, streptococcus viridans y otras especies coliformes. En el aparato digestivo de un RN a término, alimentado a pecho predominan las especies bacilares (*Lactobacillus bifidus*) si es a biberón es colonizado por bacterias anaeróbicas y el *lactobacillus acidophilus*. Existen diferencias entre lactantes, niños y adultos en su capacidad metabolizadora de sustratos por la microflora gastrointestinal. En niños sanos la actividad metabólica total de flora bacteriana alcanza los valores del adulto para metabolizar ácidos biliares y esteroides neutros a los 4 años, aunque no se conocen los efectos de dicha flora sobre el metabolismo de fármacos. Se sabe que los niños a los 2 años tienen en el intestino bacterias para biotransformar la digoxina, sin embargo la capacidad para inactivar este fármaco se desarrolla gradualmente y recién en la adolescencia se alcanzan los niveles metabólicos del adulto. (8)

5.2.2.-Otras vías de absorción

5.2.2.1.-Absorción rectal

La superficie rectal es pequeña pero muy vascularizada y sirve como importante vía alternativa para administrar fármacos cuando no se puede utilizar la

vía oral. Se hace a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores. Las venas hemorroidales inferior y media drenan hacia el ano y recto inferior respectivamente, y vierten la sangre a la circulación sistémica por medio de la vena cava inferior. En cambio las venas hemorroidales superiores vierten la sangre al sistema porta por medio de la vena mesentérica inferior. Por lo que los administrados por esta vía escapan a la influencia hepática, también a la influencia de los jugos digestivos. Sin embargo, la absorción es frecuentemente irregular e incompleta, por la retención y mezcla del agente con las materias fecales que impiden el contacto con la mucosa rectal.

5.2.2.2.-Absorción intramuscular

La velocidad y la cantidad de fármaco absorbido por vía intramuscular puede ser variable durante los primeros 15 días de vida debido a:

1. Modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo local
2. Reducida masa muscular esquelética e insuficiente contracción muscular
3. Frecuentes alteraciones patológicas en esta etapa como insuficiencia circulatoria y/o distress respiratorio.

También es importante en la absorción el grado de actividad muscular.

5.2.2.3.-Absorción percutánea

Básicamente la absorción percutánea de un compuesto dentro de la piel depende directamente del grado de hidratación de la piel y del área de superficie absorbiva e inversamente se relaciona con el grosor del estrato córneo. (8)

Los neonatos sobre todo pretérmino poseen escasamente desarrollado y queratinizado el estrato córneo y el área de superficie corporal en relación al peso es mucho mayor que en el adulto, además poseen gran hidratación. Teóricamente

si un RN recibe la misma dosis percutánea de un compuesto, la biodisponibilidad sistémica por Kg. de peso corporal es 2-3 veces más grande en el neonato.

5.2.2.4.-Absorción subcutánea

Se desconocen los efectos de la maduración sobre la farmacocinética de fármacos por esta vía.

5.2.2.5.-Absorción por vía respiratoria

Los vapores de líquidos volátiles y gases anestésicos pueden administrarse por vía inhalatoria. El acceso a la circulación es rápido debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y la gran vascularización del sistema. (8)

5.2.3.-Circunstancias patológicas que influyen en la absorción

Factores fisicoquímicos	Factores fisiológicos
Peso molecular	Superficie del área de absorción
pKa y grado de ionización	Volumen del líquido en el sitio de administración
Coefficiente de partición lípido-agua	Presencia o ausencia de vías metabólicas y / o
pH y permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción	enzimas necesarias para la biotransformación
Tamaño de partículas	Determinantes del tiempo y cantidad de absorción (vaciamiento gástrico, tránsito GI)
	Flujo sanguíneo
	Afinidad del fármaco por proteínas plasmáticas o por los tejidos
	Patologías concomitantes

Tabla 35. Factores que pueden afectar la absorción de los fármacos.

La hipoxia y la hipoperfusión sanguínea en los estados de shock pueden reducir la absorción de fármacos. En el niño mayor el hipotiroidismo aumenta la absorción de la riboflavina y el hipertiroidismo la disminuye.

5.2.4.-Transporte y distribución de los fármacos en el organismo

El recién nacido, sobre todo el pretérmino, posee una concentración total de proteínas disminuidas, con una menor concentración 2-3 veces menor de alfa-1-glucoproteína y lipoproteínas, además existen diferencias cualitativas en la composición proteica, por la persistencia de la albúmina fetal con una menor afinidad, condicionando de esta manera una mayor proporción de fármaco libre que tenderá a desplazarse a nivel tisular, las proteínas plasmáticas recién alcanzan los valores adultos hacia los 10-12 meses de edad. Algunas situaciones patológicas pueden alterar la unión a proteínas aumentando la fracción libre de los fármacos. La presencia de sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del RN como lo son ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada, pueden actuar como competidores en los lugares de unión a las proteínas. En los primeros días de vida la presencia de grandes cantidades de bilirrubina libre puede competir con los fármacos de carácter ácido por los transportadores proteicos. También puede suceder lo contrario, que el fármaco desplace de su unión con albúmina a la bilirrubina, aumentando la concentración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia nuclear. Esto puede suceder con fármacos de carácter ácido y gran afinidad por la albúmina con una unión de un 80-90% a la misma como salicilatos, indometacina, sulfas.

El Vd en neonatos, lactantes y niños mayores para numerosos fármacos es distinto al de los adultos. Esas diferencias se deben a variables de importancia que dependen de la edad del paciente, como la composición y las dimensiones de los diferentes compartimientos acuosos del organismo, las características de unión a proteínas y factores hemodinámicos (gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas). (8)

La cantidad de agua corporal total y agua extracelular es mayor en el RN, sobre todo en pretérmino. El porcentaje de agua corporal total es del 87% del peso corporal en el RN pretérmino, del 77% en el RN a término, del 73% a los 3 meses,

59% al año de vida y 55% en el adulto. En forma semejante el contenido de agua extracelular es del 65% en el RN pretérmino, 45% en el RN a término, 33% a los 3 meses, 28% al año de vida y 20% en el adulto. A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa corporal que en el recién nacido es del 12-15% del peso. El parámetro farmacocinético que da una idea de la distribución extravascular de un fármaco es el Vd. Un Vd pequeño indica una retención del fármaco a nivel vascular, si el fármaco posee un gran volumen de distribución es porque el mismo se distribuye a nivel tisular. El Vd de algunos fármacos es mayor en el RN que en niños mayores debido a la distinta distribución del agua corporal.

5.2.5.-Metabolismo o Biotransformación de los Fármacos

5.2.5.1.-Reacciones no sintéticas o de Fase I

Estas reacciones dan un metabolito con menor actividad que el del fármaco o completamente inactivo. Los procesos de oxidación y reducción dependen del sistema enzimático del citocromo P-450 y de la NADPH-reductasa, presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito. Estas enzimas en el feto y RN tienen disminuida su actividad. Los procesos de hidrólisis dependen de enzimas del hígado (como las deaminasas) o de la sangre (como las esterasas plasmáticas), estas reacciones también están disminuidas en el RN, por ello pueden aparecer apneas por la utilización de anestésicos locales en la madre durante el parto. La hidroxilación, la N-demetilación y la desalquilación están disminuidas en el RN. La actividad enzimática se va incrementando gradualmente hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas. La concentración de ligandina o péptido Y puede influir en la metabolización de fármacos en el hígado fetal, esta proteína básica es la responsable de la captación de sustratos por las células metabolizadoras, la ligandina se une a la bilirubina y otros compuestos (incluidos los fármacos). Aunque esta enzima se halla en bajas concentraciones al nacer, se han detectado valores semejantes al adulto a los 10 días de vida postnatal. (8)

5.2.5.2.- Reacciones sintéticas o de Fase II

La sulfatación es la única actividad enzimática totalmente madura al nacimiento. Los prematuros acetilan más lentamente que los adultos. La conjugación con los aminoácidos está presente al nacer pero alcanza los valores normales hacia los 6 meses. La glucuronooconjugación está muy disminuida en el RN, no alcanzando los valores adultos hasta los 24-30 meses de vida, por ello los fármacos que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo.

5.2.6.-Excreción de los Fármacos

5.2.6.1.-Excreción renal

El riñón es anatómicamente y funcionalmente inmaduro al nacer, con menos glomérulos en el pretérmino que en el RN a término, cuyo número de nefronas es similar al del adulto. El filtrado glomerular de un fármaco depende de la unión a proteínas plasmáticas (solo la fracción libre puede filtrar), del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. Todos estos factores se modifican con la maduración, existiendo importantes diferencias interindividuales. El filtrado glomerular se relaciona directamente con la edad gestacional. El RN de menos de 34 semanas posee menos nefronas que el RN a término, ya que la nefrogénesis finaliza a las 34 semanas y entre las 34-36 semanas ocurre la maduración glomerular. La velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal recién alcanzan los valores del adulto hacia los 5 meses de vida.

Los fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal, presentan vida media muy prolongada en el recién nacido.

Absorción	Distribución	Biotransformación	Excreción renal
Gastrointestinales: pH gástrico, tiempo de vaciamiento gástrico, tránsito intestinal, tipo de alimentación, superficie de absorción, micoflora GI.	Flujo sanguíneo de los órganos y tejidos. Volumen y composición de los compartimientos hídricos.	Concentración de enzimas metabolizadoras. Alteración en el flujo sanguíneo hepático	Flujo sanguíneo renal. Filtración glomerular. Secreción tubular. Reabsorción tubular.
Intramuscular: Flujo sanguíneo local, masa muscular y contracciones musculares.	Unión a proteínas plásmáticas. Afinidad tisular.		pH urinario.
Percutánea: Estructura de la capa córnea, hidratación cutánea.			

Tabla 36. Factores relacionados con la Edad que alteran la Farmacocinética de fármacos en niños.

5.3.-Farmacodinamia

5.3.1.-Función de los receptores

No se sabe con exactitud el estado de los receptores farmacológicos al nacer. Existen algunas diferencias farmacodinámicas en relación a la edad que aún no han sido elucidadas, se observa especialmente con fármacos que actúan sobre el SNC. (8)

5.4.- Dosificación Pediátrica de Fármacos

Debido a las diferencias entre la farmacocinética entre lactantes y niños, la reducción lineal simple en la dosis para adultos en pocas ocasiones es adecuada para lograr una dosis pediátrica segura y eficaz. La información sobre las dosis pediátricas más confiables suele ser la que proporcionan los fabricantes en el

inserto del paquete. Sin embargo dicha información no esta disponible en la mayoría de los productos.

La FDA ha propuesto a los productores que sean más explícitos sobre la evaluación de sus nuevos productos destinados a lactantes y niños. En ausencia de recomendaciones pediátricas explícitas acerca de las dosis, puede hacerse, una aproximación por cualquiera de varios métodos basados en la edad, peso o área de la superficie. Estas reglas no son precisas y no deben de utilizarse si el fabricante proporciona una dosis pediátrica. La mayoría de los medicamentos aprobados para su uso en niños tienen dosis pediátricas recomendadas, por lo general establecidas en miligramos por kilogramo o por libra. Sin embargo muchos fármacos en los formularios comunes, no están específicamente aprobados todavía en niños. Esto se debe a la falta de interés por los fabricantes, ya que el mercado pediátrico es relativamente pequeño. (28)

5.4.1.-Superficie Corporal

La obesidad supone un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua, paralelamente estos individuos presentan un aumento en el tamaño de los órganos, en el gasto cardiaco y en el volumen total de sangre, en la filtración glomerular y en la actividad enzimática de los hepatocitos. La distribución de los fármacos en pacientes obesos está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución de fármacos cuestionan la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. En fármacos con elevado volumen aparente de distribución apenas se incrementa el volumen de distribución total en obesos y la predicción del volumen se realiza en base al peso corporal ideal. Fármacos polares cuya distribución esta limitada al fluido extracelular, experimentan un moderado incremento en su volumen aparente de distribución, que no es proporcional al aumento en el peso total, como consecuencia del aumento en el fluido extracelular de la grasa que

también se produce en los obesos. En estos fármacos se recurre a la utilización de un peso alternativo en la predicción del volumen aparente de distribución denominado "Peso de dosificación". En otros fármacos más apolares como el incremento en el volumen aparente de distribución es proporcional al peso corporal total, y en fármacos altamente liposolubles el incremento en el volumen aparente de distribución es notablemente superior al incremento de peso. (28)

La unión a proteínas en obesos no se modifica en fármacos que se unen preferentemente a la albúmina, sin embargo se incrementa en fármacos que se unen a la α 1-glucoproteína ácida, debido a la mayor concentración de esta proteína en individuos obesos.

Como se ha comentado, en algunos fármacos polares se recurre a la utilización del llamado "Peso de dosificación" (PD) que toma como base el peso corporal ideal del individuo (PCI) y utiliza un factor de corrección denominado "Factor Adiposo" (FA). El Peso de dosificación se calcula en base a la siguiente expresión:

$$PD = PCI + (FA/100) * (PCT - PCI)$$

Siendo PCT el peso corporal total de individuo. El factor adiposo es específico para cada fármaco y suele utilizarse un valor estándar, siendo, por ejemplo, del 40% para aminoglucósidos y del 50% para teofilina.

La eliminación de fármacos en los obesos es variable. Como consecuencia de la obesidad, se produce un incremento en el peso del hígado y riñón y un aumento en el flujo sanguíneo hepático y renal. Asimismo se produce un incremento de la actividad de algunos sistemas enzimáticos, como glucuronación y sulfonación. Todo ello se traduce en un incremento en los aclaramientos renal y hepático de diversos fármacos. La dosificación de fármacos en pacientes obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen aparente de

distribución, utilizando el peso corporal ideal, total o de dosificación, según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco (28).

Los cálculos de dosificaciones basados en la edad o el peso son conservadores y tienden a subestimar la dosis requerida. Las dosis basadas en la superficie corporal son las que tienen mayor probabilidad de ser adecuadas.

Edad (regla de Young)

$$\text{Dosis} = \text{Dosis para adultos} \times \frac{\text{Edad (años)}}{\text{Edad} + 12}$$

Peso (un poco más precisa en la regla de Clark):

$$\text{Dosis} = \text{Dosis para adulto} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{70}$$

o:

$$\text{Dosis} = \text{Dosis para adultos} \times \frac{\text{Peso (lb)}}{150}$$

A pesar de estas aproximaciones, solo dirigiendo estudios en niños pueden determinarse las dosis eficaces y seguras para un grupo de edad y una condición determinada. (9)

Peso		Edad	Área Superficie m	Porcentaje de dosis para adulto
Kg	Lb			
3	6.6	Recién nacido	0.2	12
6	13.2	3 meses	0.3	18
10	22	1 año	0.45	28
20	44	5 y medio años	0.8	48
30	66	9 años	1	60
40	88	12 años	1.3	78
50	110	14 años	1.5	90
60	132	Adulto	1.7	102
70	154	Adulto	1.78	103

Tabla 37. Determinación de la dosis fármacos a partir de área de superficie corporal.

6.-FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

El intercambio gaseoso es la función principal del aparato respiratorio. Consiste en proporcionar oxígeno (O_2) a la sangre arterial y eliminar anhídrido carbónico (CO_2) de la sangre venosa mixta contenida en la arteria pulmonar.

Esta función es, a su vez, dependiente de cuatro circunstancias:

- La renovación periódica del gas alveolar.
- La adecuada difusión de las moléculas de O_2 y CO_2 entre el alveolo y los capilares sanguíneos.
- Un aporte adecuado y constante de sangre a través de la circulación pulmonar.
- Una relación equilibrada entre ventilación y perfusión, que procure la mayor eficacia en el intercambio de gases.(28)

El sistema respiratorio está constituido por un órgano intercambiador de gases (los pulmones) y la bomba que ventila los pulmones. La bomba está formada por la pared torácica, músculos respiratorios que incrementan o disminuyen el tamaño de la cavidad torácica, las regiones encefálicas que controlan los músculos y haces nerviosos y nervios que conectan el cerebro con los músculos. (10)

6.1.-Estructura del Sistema Respiratorio

6.1.1.-Vías Respiratorias

El sistema respiratorio incluye los pulmones y una serie de vías respiratorias que conectan los pulmones con el medio externo.

Las estructuras del sistema respiratorio se subdividen en:

6.1.1.1.-Zona Conductora

O vías respiratorias de conducción, incluye nariz, nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales. La función de estas estructuras es llevar aire hacia dentro y fuera de la zona respiratoria para intercambiar gases y calentar, humedecer y filtrar el aire antes de que alcance la región exacta donde se intercambian los gases.

La principal vía respiratoria de conducción es la tráquea y se divide en dos bronquios (11) (los cuales tienen cartilago en sus paredes, pero poco músculo liso (10)), uno para cada pulmón, que a continuación se bifurcan en dos bronquios más pequeños que una vez más se vuelven a dividir. Al final se observan 23 divisiones y cada una genera progresivamente vías respiratorias de menor calibre.

Las vías respiratorias de conducción están revestidas por células ciliadas, secretoras de moco, cuya función es eliminar partículas inhaladas, aunque las grandes partículas se filtran por lo general en la nariz, las pequeñas pueden penetrar hacia las vías respiratorias, donde son captadas por el moco y luego arrastradas hacia arriba gracias al movimiento rítmico de los cilios.

Las paredes de las vías respiratorias de conducción contienen músculo liso, el cual posee inervación simpática y parasimpática, cuyos efectos sobre el diámetro de la vía respiratoria son opuestos:

- Las neuronas simpáticas adrenérgicas activan receptores β_2 en el músculo liso bronquial y producen relajación y dilatación de las respiratorias y
- Las neuronas colinérgicas parasimpáticas activan receptores muscarínicos y causan contracción y constricción de las vías respiratorias.

6.1.1.2.-Zona Respiratoria

Sitio donde tiene lugar el intercambio de gases a través de los alvéolos, incluye estructuras revestidas de alvéolos: bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares y, por tanto, participan en el intercambio de gases. (11)

6.2.-Ciclo Respiratorio

Con propósito de análisis el ciclo respiratorio se divide en tres fases.

6.2.1.-Reposo

Es el periodo entre los ciclos respiratorios, cuando el diafragma se encuentra en su posición de equilibrio. En reposo no se desplaza aire hacia el interior o exterior de los pulmones. La presión alveolar es igual a la presión atmosférica. En reposo no hay flujo de aire debido a que no existe diferencia de presión entre la atmósfera (boca y nariz) y los alvéolos.

6.2.2.-Inspiración

Durante la inspiración, el diafragma se contrae e incrementa el volumen del tórax. Conforme aumenta el volumen pulmonar, la presión de los pulmones debe disminuir. Por lo tanto, la presión de las vías respiratorias y alvéolos se hace negativa, es decir menor a la de la presión atmosférica. En ese momento existe un gradiente de presión entre atmósfera, vías respiratorias y alvéolos que impulsa el flujo de aire hacia el interior de los pulmones. El aire fluye dentro de los pulmones mientras el gradiente no se disipe. (11)

6.2.3.- Espiración

En condiciones normales, la espiración es un proceso pasivo. La presión alveolar se hace positiva (mayor que la presión atmosférica) gracias a las fuerzas elásticas del pulmón que comprimen el aire de los alvéolos. Cuando la presión alveolar aumenta más alta de la presión atmosférica, el aire fluye al exterior de los pulmones y el volumen pulmonar retorna al volumen en equilibrio.

6.3.-Control de la Respiración

El volumen de aire inspirado y espirado por unidad de tiempo esta estrictamente controlado, tanto en relación a la frecuencia de la respiración como al volumen de aire corriente. La respiración es regulada de tal modo que los pulmones puedan mantener Pa_{O_2} y Pa_{CO_2} dentro del intervalo normal, incluso en condiciones ampliamente variable, como el ejercicio.

6.3.1.-Control de la respiración por el Tallo Encefálico

La respiración es un proceso involuntario controlado en el tallo encefálico por el bulbo raquídeo y el puente. Tres grupos de neuronas o centros de tallo encefálico controlan la frecuencia de la respiración normal involuntaria, los centros: bulbar respiratorio, apnéusico y neumotáxico. (11)

6.3.1.1.-Centro Respiratorio Bulbar

Se localiza en la formación reticular y se compone de dos grupos de neuronas que se distinguen por su localización anatómica:

- **Centro inspiratorio.** Se ubica en las neuronas del grupo respiratorio dorsal y controla el ritmo básico de la respiración fijando la frecuencia de la inspiración. Este grupo de neuronas recibe impulsos sensoriales procedentes de quimiorreceptores periféricos a través de los nervios

glossofaríngeo y vago y de mecanorreceptores del pulmón por medio del nervio vago. El centro inspiratorio envía impulsos motores al diafragma por la vía del nervio frénico. El patrón de actividad del nervio frénico incluye un periodo de reposo, seguido por una descarga de potenciales de acción que elevan de frecuencia durante unos cuantos segundos y luego retoman al reposo. La actividad del diafragma sigue este mismo patrón: reposo, potenciales de acción que se elevan a la frecuencia máxima (provocando la contracción del diafragma) y reposo.

- **Centro espiratorio.** Está situado en las neuronas respiratorias ventrales y se encarga principalmente de la espiración. Puesto que en condiciones normales la espiración es un proceso pasivo, estas neuronas permanecen inactivas en la respiración tranquila. Sin embargo, durante el ejercicio, cuando la espiración es activa, este centro interviene.
- **Centro neumotáxico.** Inactiva la inspiración y limita la descarga de potenciales de acción en el nervio frénico. En efecto, el centro neumotáxico, localizado en la parte alta del puente, limita la magnitud del volumen de aire corriente y, de manera secundaria, regula la frecuencia respiratoria. El ritmo respiratorio es normal aun en ausencia de este centro.

6.3.2.-Corteza Cerebral

Los comandos procedentes de la corteza cerebral pueden contrarrestar de manera transitoria los centros automáticos del tallo encefálico. Por ejemplo, una persona puede hiperventilar voluntariamente (es decir, aumentar la frecuencia y volumen respiratorios). La consecuencia de la hiperventilación es una disminución de la Pa_{CO_2} que incrementa el pH de la sangre arterial. Sin embargo, la hiperventilación es autolimitada, puesto que la menor Pa_{CO_2} provoca inconciencia y la persona regresa a su patrón respiratorio normal. (11)

6.3.3.-Quimiorreceptores

El tallo encefálico controla la respiración mediante el procesamiento de información sensorial (aférente) y el envío de información motora (eferente) al diafragma.

6.3.3.1.-Quimiorreceptores Centrales

Están localizados en el tallo encefálico, son los receptores más importantes para controlar la respiración minuto a minuto. Estos quimiorreceptores se ubican en la superficie ventral del bulbo raquídeo, cerca del punto donde nacen los nervios glosofaríngeo y vago y solo a corta distancia del centro respiratorio bulbar. Por lo tanto, los quimiorreceptores centrales se comunican directamente con el centro inspiratorio. Los quimiorreceptores del tallo encefálico son sumamente sensibles a cambio de pH del líquido cefalorraquídeo (LCR). La disminución de pH en el LCR aumenta la frecuencia respiratoria (hiperventilación) y el incremento se reduce (hipoventilación). Los quimiorreceptores bulbares responden directamente a cambios de pH en el LCR e indirectamente a cambios de P_{CO_2} arterial.

6.3.3.2.-Quimiorreceptores Periféricos

Hay varios quimiorreceptores periféricos para O_2 , CO_2 y H^+ en los cuerpos carotídeos localizados en la bifurcación de la arteria carótida primitiva en los cuerpos aórticos arriba y abajo del cayado aórtico. La información acerca de P_{O_2} , P_{CO_2} y pH en sangre arterial llega a los centros inspiratorios bulbares de relevo a través de los nervios glosofaríngeo y vago; dichos centros instrumentan un cambio apropiado en la frecuencia respiratoria. (11)

Los quimiorreceptores periféricos incrementan la frecuencia respiratoria cuando detectan alguno de los siguientes cambios en la composición de la sangre

arterial: Disminución de la P_{O_2} arterial, aumento de la P_{CO_2} , disminución del pH arterial.

6.3.4.-Otros Receptores

En el control de la respiración participan otros tipos de receptores, además de los quimiorreceptores, incluyendo receptores pulmonares en músculos y articulaciones, receptores a irritantes y receptores yuxtacapilares (J).

- Receptores pulmonares al estiramiento. En el músculo liso de las vías respiratorias se encuentran mecanorreceptores que, al ser estimulados por distensión de pulmones y vías respiratorias, inician una disminución refleja de la frecuencia respiratoria.
- Receptores articulares y musculares. Los mecanorreceptores situados en articulaciones y músculos detectan el movimiento de las extremidades y envían impulsos al centro respiratorio para elevar la frecuencia respiratoria. La información procedente de articulaciones y músculos es importante en la respuesta ventilatoria inicial del ejercicio.
- Receptores a irritantes. Los receptores para sustancias químicas irritantes y partículas nocivas se localizan entre las células epiteliales que revisten las vías respiratorias. La información de estos receptores viaja al bulbo raquídeo a través del nervio vago y provoca constricción refleja del músculo liso bronquial e incremento de la frecuencia respiratoria.
- Receptores J. Los receptores yuxtacapilares (J) están ubicados en las paredes alveolares y, por lo tanto, se encuentran cerca de los capilares pulmonares y el incremento del volumen del líquido intersticial puede activar estos receptores y aumentar la frecuencia respiratoria. (11)

6.4.-Otras Funciones del Sistema Respiratorio

6.4.1.- Mecanismos de Defensa Pulmonar

Las vías respiratorias, que van desde el exterior hasta los alvéolos no solo sirven como conductos para el gas. Humidifican y enfrían o calientan el aire inspirado de manera que incluso el aire muy caliente o muy frío, se mantienen a una temperatura muy cercana a la corporal en el momento en que llega a los alvéolos. Las secreciones bronquiales contienen inmunoglobulinas secretoras (IgA) y otras sustancias, que ayudan a resistir las infecciones y a conservar la integridad de la mucosa. Además parece que el epitelio de los senos paranasales produce NO, que es un bacteriostático y ayuda en la prevención de las infecciones.

El epitelio pulmonar contiene un grupo interesante de receptores activados por proteasas que al activarse estimulan la liberación de PGE₂, que protege las células epiteliales.

Los macrófagos alveolares pulmonares son componentes importantes de los mecanismos de defensa pulmonares, ya que fagocitan las bacterias y partículas pequeñas, inhaladas. También ayudan al ataque inmunitario al procesar los antígenos inhalados; y secretan sustancias que atraen a los granulocitos hacia los pulmones, así como las sustancias estimulantes de la formación de granulocitos y monocitos en la médula ósea.

Varios mecanismos operan para evitar la llegada de materias extrañas a los alvéolos. Los vellos retiran las partículas mayores de 10 µm de diámetro; la mayor parte de las partículas restantes de este tamaño se asientan en las mucosas de la nariz y la faringe; debido a su inercia, no siguen la corriente de aire a medida que se curva hacia abajo en dirección a los pulmones y se impactan en, o cerca de, las amígdalas y adenoides. Las partículas con diámetro entre 2 a 10 µm, por lo general, caen sobre las paredes de los bronquiolos a medida de que el flujo de aire se hace más lento en las vías más pequeñas. (10)

6.4.2.-Funciones Metabólicas y Endocrinas de los Pulmones

Además de elaborar el agente tensoactivo para uso local, contienen un sistema fibrinolítico, que lisa los coágulos en los vasos sanguíneos. Liberan diversas sustancias que entran a la sangre arterial sistémica y retiran otras sustancias de la sangre venosa sistémica que llegan a ellos a través de las arterias pulmonares.

Los pulmones también activan una hormona; en circulación pulmonar la angiotensina I. (10)

6.4.3.-Secreción Bronquial

Hay un líquido mucilaginoso que baña el árbol bronquial; se trata de un gel fibroso compuesto de mucoproteínas, mucopolisacáridos, proteínas y grasas. En el hombre, la secreción normal del aparato respiratorio contiene 95% de agua; por ende, resulta necesario que el aire inspirado tenga buena hidratación y alto nivel de humedad relativa para que el moco producido sea normal.

La velocidad promedio de producción del líquido es de 100 ml/día, pero varía con la rapidez de la ventilación y la cantidad de materiales que transporta el aire inspirado; se cree que los iones calcio contribuyen a la viscosidad del esputo y que exceso de dicho elemento constituye una anomalía relacionada con las secreciones viscosas que se observan en casos de bronquiectasia y fibrosis quística. Las secreciones respiratorias infectadas o estancadas contienen fibras de ADN procedentes de las células de bacterias y fagocitos, que le confiere al esputo purulento su color amarillo y verde. (36)

El aparato mucosecretor de las vías aéreas está conformado por las células secretoras epiteliales (células caliciformes y células clara), distribuidas expresamente a nivel del epitelio respiratorio y las células secretoras glandulares,

presentes en la submucosa y constituidas por formaciones tubulares o tubulocinosas. Estas estructuras junto a los cilios forman un verdadero sistema insoluble en su funcionamiento; estos cilios se encuentran en la parte superior del epitelio respiratorio y poseen un movimiento asimétrico denominado metacromático, con una fase rápida anterógrada y una fase lenta de recuperación.

Por motivos prácticos se considera que la secreción traqueobronquial está constituida por tres fases diferentes:

- Fase espumosa o superficial, constituida por proteínas y fosfolípidos.
- Fase acuosa o soluble, constituida por proteínas procedentes del plasma y proteínas formadas localmente en la mucosa bronquial.
- Fase mucofibrilar o moco propiamente, está constituida por glicoproteínas de alto peso molecular.

Existen tres tipos de mucinas bronquiales, las sialomucinas, sulfomucinas y fucomucinas. Las propiedades biológicas más importantes y las actividades funcionales más significativas del moco bronquial, dependen especialmente de la constitución bioquímica de las mucinas.

Hay que considerar también en la composición del moco el contenido de enzimas e inmunoglobulinas: alfa-1-antitripsina e IgA secretora.

La regulación de la secreción traqueobronquial, no se conoce con mucha precisión, pues los diferentes componentes del aparato respiratorio intervienen. Es por esto que el moco bronquial representa un medio biológico heterogéneo y complejo, cuyas características bioquímicas se modifican profundamente en muchas situaciones fisiológicas y patológicas.

6.4.3.1.-Funciones del Moco en las Vías Aéreas

Las funciones del moco son numerosas y variadas; se pueden dividir en inespecíficas (mecánicas y biológicas): humidificación del aire, filtración y dilución, alejamiento de partículas inertes y depuración biológica; y específicas (defensa inmunitaria) con anticuerpos y mediada por células.

Las funciones mecánicas y biológicas se integran con la actividad inmunitaria de los anticuerpos presentes sobre la superficie mucosa traqueobronquial y con la acción de macrófagos alveolares y linfocitos pulmonares, existiendo una perfecta complementariedad de acción.

6.4.3.2.-Secreción Bronquial y Patología Respiratoria.

La hipersecreción bronquial caracteriza la mayoría de las patologías respiratorias en pediatría. La infección bacteriana de la fibrosis quística y las bronquiectasias modifican profundamente el moco por estímulo en la formación de glicoproteínas, aumento de transudación de proteínas plasmáticas y del contenido de ácidos nucleicos; esto se traduce por hiperviscosidad importante, disminución de la elasticidad y de la filancia y una adhesividad muy marcada de la secreción bronquial. En la crisis de asma aparece una fase de hipersecreción, con hiperviscosidad e hiperelasticidad y una adherencia aumentada que predispone a la formación de tapones mucosos. En las broncopatías crónicas obstructivas la situación es variable según el estado de la enfermedad: viscosidad y elasticidad aumentadas al comienzo, y en el estado tardío disminución de las propiedades bioelásticas de la secreción bronquial. (19, 20, 21, 22)

6.5.-Síntomas Respiratorios

Algunos de estos síntomas no siempre indican un problema respiratorio.

6.5.1.-Tos

En México las enfermedades en las que la tos es uno de los síntomas principales ocupan los primeros lugares en cuanto a mortalidad, en la siguiente tabla se muestran los datos del año 2002, en donde se clasifican los padecimientos en los que la tos están fuertemente relacionados con respecto a la edad, también se menciona el lugar general en que se encuentra la enfermedad y el porcentaje de mortalidad.

Edad de los pacientes	Padecimiento	% de defunciones	Lugar en enfermedades más importantes
Menores de 1 año	Infecciones respiratorias agudas bajas	8.6	Segundo
	Infecciones respiratorias agudas altas	0.6	Noveno
	Asma	0.2	Decimonoveno
1-4 años	Infecciones respiratorias agudas bajas	9.8	Segundo
	Asma	1.4	Decimo
	Infecciones respiratorias agudas altas	0.8	Decimoséptimo
5 - 14 años	Infecciones respiratorias agudas bajas	2.8	Séptimo
15 - 64 años	Infecciones respiratorias agudas bajas	1.3	Decimocuarto

Tabla 38. Enfermedades relacionadas con la Tos en México (2002)

La tos es uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica pediátrica. Aunque la mayoría de las veces obedece a un problema agudo y la causa es evidente, si persiste más de 3 semanas se considera como tos persistente o tos crónica. Este periodo excluye muchas infecciones virales no complicadas y autolimitadas.

Se presenta sólo en el 25% de los recién nacidos, pero al mes de vida ya pueden toser el 90% de los niños.

Aunque la tos puede ser síntoma de un gran número de procesos, sin embargo, con una revisión sistemática se puede identificar la etiología en el 80% de los casos. Si se identifica la etiología, el tratamiento será efectivo en el 90% de los pacientes. La mayoría de las veces obedece a una sola causa, pero en un 25% existen varias patologías asociadas. (43)

La tos es un movimiento de aire, súbito, ruidoso y violento, que tiende a despejar las vías respiratorias. En un reflejo familiar pero complejo, es una forma de protección de los pulmones y de las vías aéreas. Junto con otros mecanismos, la tos ayuda a los pulmones a desprenderse de las partículas aspiradas. La tos a veces se acompaña de esputo, una mezcla de mucosidad, desechos y células que es expulsada por los pulmones. (12)

La expectoración aparece cuando se superan los 100 ml/24 h de mucosidad traqueobronquial y refleja la presencia de una enfermedad inflamatoria en el parénquima pulmonar (infección), por contraposición a la presencia de tos no productiva que suele reflejar la existencia de una enfermedad irritativa (cuerpo extraño). Se denomina broncorrea a una expectoración extraordinariamente abundante, cuya presencia debe hacer sospechar el diagnóstico de bronquiectasias o, en ocasiones más raras, de otras entidades clínicas como proteinosis alveolar o carcinoma broncoalveolar. (28)

6.5.1.1.-Fisiopatología de la Tos

La tos tiene 4 fases: fase inspiratoria (inspiración y cierre glótico), fase de contracción (de los músculos respiratorios contra la glotis cerrada), fase de compresión (la contracción muscular eleva las presiones alveolares y bronquiolares) y fase expulsiva (súbita expulsión de aire y secreciones).

El mecanismo de producción de la tos comprende una serie de eventos reflejos aferente y eferentes coordinados a nivel sistema nervioso central, un proceso fisiológico complejo llevado a cabo por los que se localizan en la mucosa o estructura más profundas de laringe, tráquea y bronquios principales, junto con mecanorreceptores que detectan cambios en la tensión intramural de los bronquios.

Los receptores de la tos se estimulan por irritación química, estimulación táctil y fuerzas mecánicas. Están localizados a lo largo de las vías respiratorias, sobre todo en la carina y bifurcaciones. La excitación nerviosa a partir de los receptores se transmite por ramas de los nervios vago y laríngeo hacia el tallo cerebral, donde se coordina el proceso complejo de la tos. (43)

El vago transmite los estímulos al centro de la tos, en el bulbo raquídeo, el cual genera impulsos aferentes que viajan por vías colinérgicas hasta los músculos abdominales e intercostales, así como al diafragma, donde provocan movimientos espiratorios explosivos repentinos.

Estos receptores de la tos inician un arco reflejo, coordinado en el centro de la tos, el cual resulta de una pausa inspiratoria, luego una contracción poderosa de los músculos respiratorios en contra de la glotis cerrada, seguido de una apertura repentina de la glotis produciendo el ruido característico y la expulsión de aire a presión y a alta velocidad que puede exceder 24000 cm/seg. (16)

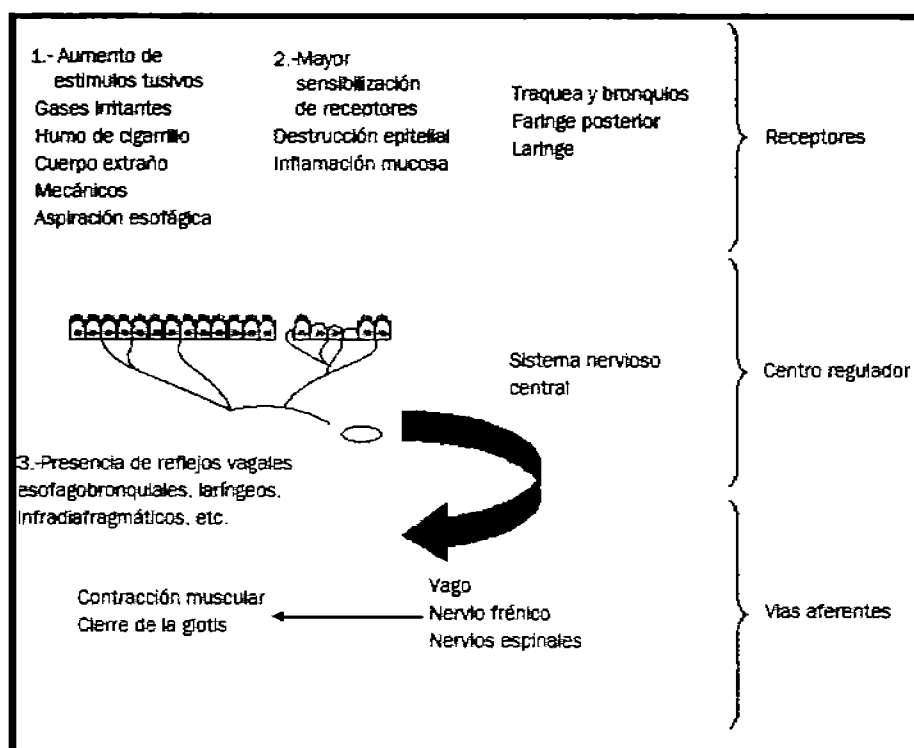


Figura 1. Fisiopatología del reflejo tusígeno. Vías y mecanismos.

6.5.1.2.-Etiología de la Tos

En la edad pediátrica en general, el asma, las infecciones respiratorias de vías altas y bajas y el reflujo gastroesofágico (RGE) son las causas más frecuentes de tos, tanto aguda como crónica. No obstante la edad de presentación va a ser un factor importante en cuanto a la orientación sobre una posible etiología.

Holinger en 1991 revisó una serie de 72 niños remitidos a una consulta de ORL por tos persistente con Rx de tórax normal. En la edad entre 0 y 18 meses, los anillos vasculares y el reflujo gastroesofágico fueron las causas más frecuentes; en niños de 18 meses a 6 años, las causas fueron ORL y el asma ó

tos equivalente asmática, y en mayores de 6 años, el asma o tos equivalente asmática, la sinusitis y la tos psicógena. (43)

A continuación se mencionan las etiologías más frecuentes en la edad pediátrica:

Foco ORL (goteo posnasal): La tos en este caso obedece a estimulación mecánica de la rama aferente del reflejo de la tos en la vía aérea superior provocada por las secreciones que descienden de la nariz o los senos. Aparte de las infecciones víricas, las bacterias más habituales que producen infecciones a este nivel son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. aureus*. El patrón típico es el niño en edad preescolar que comienza con infecciones repetidas de vías altas que conllevan una hipertrofia adenoamigdalar, otitis e incluso cuadros obstructivos durante el sueño.

Tos equivalente asmática / asma: La presencia de sibilancias, disnea y tos son síntomas indicativos de asma. Pero pueden aparecer aislados o en combinación. Aunque la tos ocurre en todos los asmáticos, la tos persistente aislada a veces crea problemas diagnósticos (tos equivalente asmática). La presencia de otros signos de atopia, antecedentes familiares positivos o el antecedente de episodios de broncoespasmo previos nos pueden ayudar a apoyar esta etiología, sobre todo en niños pequeños en los que no podemos realizar pruebas de función pulmonar.

Reflujo gastroesofágico (RGE): La relación entre la presencia de reflujo y las manifestaciones respiratorias es muy difícil de establecer y pueden ser muy variables.

En los niños, los síntomas son más relevantes dada la incompetencia del esfínter esofágico sobre todo en los primeros 2 años de vida, pudiendo ocasionar patología grave como cuadros aspirativos, fibrosis pulmonar y bronquiectasias. La tos crónica puede ser causada por microaspiraciones, pero en pacientes con

radiología normal posiblemente se produce por un mecanismo reflejo vagal. En el 75% de los casos no hay síntomas digestivos asociados. (43)

Tos postinfecciosa: La etiología en la mayoría de los casos no se identifica. Si tenemos en cuenta que los niños presentan una media de 6-8 infecciones respiratorias anuales y que los que asisten o tienen hermanos en guardería sufren mayor número de episodios, sobre todo concentrados en época invernal, podemos concluir que hay pacientes con tos prácticamente persistente durante los meses fríos, al solaparse las infecciones. Los virus (VRS, parainfluenza, Citomegalovirus), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii* y *B. pertussis* son agentes relacionados con cuadros de tos persistente. El mecanismo se desconoce, aunque se piensa que se debe a inflamación de la vía aérea con o sin hiperreactividad bronquial transitoria.

Tos psicógena: Suele ocurrir en niños mayores y adolescentes generalmente a raíz de un cuadro infeccioso a veces banal. La tos suele tener un sonido peculiar (graznido) muy llamativo que desaparece durante el sueño. No obstante, ninguna de estas características es específica de esta entidad por lo que hay que excluir otras causas.

Aspiración de cuerpo extraño: Aunque se puede observar a todas las edades, es más propio de niños entre 1 y 3 años. En la mayoría de los casos suelen ser debidos a cuerpo vegetal; si está movable y no alojado en una zona distal puede dar cuadros de tos en accesos y estridor. A veces se desconoce el antecedente y en otras ocasiones se olvida una vez pasado el momento agudo y se diagnostica cuando se infecta posteriormente. La extracción siempre se debe realizar con el broncoscopio rígido, aunque a veces es un hallazgo durante la realización de la fibrobroncoscopia. Un cuerpo extraño ótico también puede producir tos persistente por estímulo del nervio de Arnold, rama auricular del vago. (43)

Anomalías congénitas: La fístula traqueoesofágica y los anillos vasculares son etiologías que suelen manifestarse precozmente. La traqueomalacia sola o asociada a los anillos vasculares también puede ocasionar tos recurrente asociada a infecciones respiratorias.

Trastornos de la deglución: En diversas patologías neuromusculares, fisura palatina o parálisis de cuerdas.

Factores ambientales: Tabaquismo pasivo ó activo en adolescentes (la presencia de conjuntivitis crónica con tos puede sugerirlo). Otros irritantes ambientales y sensibilización a animales domésticos (principalmente gato).

Otras causas: Fibrosis quística, Bronquiectasias, Neumopatías intersticiales, Secuestro pulmonar, Quiste broncogénico, Tumores mediastínicos, Cardiopatías, Medicamentosa (Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y el propranolol pueden aumentar la hiperreactividad bronquial). (43)

Menores de 1 año	Entre 1 y 6 años	Mayores de 6 años
Reflujo gastroesofágico Anomalías congénitas -Vascular (anillos) -Bronquial (quistes) -Fístula traqueoesofágica Asma del lactante Infecciones (neonatales, VRS) Trastornos de la deglución Fibrosis quística Tabaquismo pasivo	Infecciones ORL Asma Reflujo gastroesofágico Aspiración de cuerpo extraño Infecciones Malformaciones pulmonares Inmunodeficiencias Tabaquismo pasivo	Asma o tos equivalente Sinusitis Tos psicógena Reflujo gastroesofágico Malformaciones pulmonares Bronquiectasias Tumores

Tabla 39. Etiologías más frecuentes según la edad.

6.5.1.3.- Complicaciones de la Tos

El acto de toser causa una variedad de respuestas y a veces complicaciones:

- Autoperpetuación de la tos.
- Síncope tusígeno por hipoperfusión cerebral, si se mantienen las presiones y los volúmenes intrapulmonares altos durante el tiempo de incapacidad de generar una espiración rápida y corta.
- Hemorragia subconjuntival, o aumento de una hemorragia intracraneal previa.
- Dolores musculoesqueléticos en el tórax y abdomen.
- Lesión laríngea.
- Neumotórax o enfisema subcutáneo.
- Fracturas costales, o incluso, vertebrales.
- Hernias abdominales.
- Cefalea, insomnio, depresión e incontinencia urinaria.(16)

6.5.1.4.-Manejo de la Tos

Ya que la tos puede servir a una variedad de manifestaciones y ser un mecanismo fisiológico útil, el tratamiento debe de variar de acuerdo a sobre cuales manifestaciones deseamos actuar. Están aquellas manifestaciones que sirven como un indicador de una enfermedad de base y otras como mecanismos de defensa.

La terapia antitusiva esta indicada cuando la tos no cumple una función útil, y nos está anunciando una real complicación.

En algunas ocasiones la tos es eliminada cuando se trata la enfermedad de base, o cuando se actúa sobre los mecanismos fisiopatológicos productores de la tos.

En otros casos la terapia no es específica y actúa directamente sobre los síntomas más que sobre la etiología de base, en general ayuda más a su control más que su eliminación. (16)

6.5.2.-Ahogo (Disnea)

Es una sensación molesta de dificultad respiratoria y no es más que señales de alarma para "avisar" a la conciencia de que algo falla en algún nivel del sistema que regula la respiración. Se puede considerar a la disnea como la sensación subjetiva de falta de aire junto a la percepción de trabajo respiratorio excesivo. Esta sensación se produce a través de un proceso complejo que incluye la activación de receptores sensoriales, la transmisión de estos impulsos al sistema nervioso central (SNC) y el procesamiento de dichas señales en los centros superiores. Se han formulado distintos mecanismos patogénicos, no incompatibles entre sí, relacionados con el origen de la disnea, incluyendo el aumento del consumo de oxígeno, la estimulación de los receptores pulmonares, etc. Es probable que cada uno de los mecanismos propuestos sea, en realidad, responsable de un tipo distinto de disnea. (28)

6.5.2.1.-Tipos de disnea

- ***Al realizar un esfuerzo físico (tipo más frecuente).*** Ya que el cuerpo produce más anhídrido carbónico y consume mayor cantidad de oxígeno.
- ***De causa pulmonar***
 1. **De origen restrictivo.-** Se restringe la expansión torácica debido a una lesión o pérdida de la elasticidad pulmonar, a una deformidad de la pared torácica o bien a un engrosamiento de la pleura por lo que el volumen de aire que entra a los pulmones es inferior al normal.
 2. **De origen obstructivo.-** Ocasiona una mayor resistencia al flujo de aire debido al estrechamiento de las vías respiratorias. Así, por lo general, el aire puede inspirarse, pero no se espira de forma normal.

- **Paroxística nocturna.** Un ataque de ahogo repentino, y con frecuencia aterrador, que se produce durante el sueño. Es una forma de ortopnea (ahogo que aparece cuando están acostados y les obliga a sentarse) y también una señal de insuficiencia cardíaca.
- **Circulatoria.** Se presenta de repente. Se produce cuando la sangre no lleva suficiente oxígeno a los tejidos. La persona respira rápida y profundamente, tratando de conseguir suficiente oxígeno. (28)

6.5.3.-Dolor de Pecho

El dolor torácico puede provenir de la pleura, de los pulmones, de la pared del tórax o de estructuras internas que no forman parte del aparato respiratorio, especialmente el corazón. El dolor pleural, un dolor agudo a consecuencia de una irritación del revestimiento de los pulmones, empeora al efectuar una inspiración profunda y al toser. El dolor puede también originarse en la pared torácica y empeorar con la inspiración profunda o la tos; con frecuencia, se limita a una zona de la pared torácica, que también duele cuando se presiona. Las causas más comunes son las lesiones de la pared del tórax, como fracturas de las costillas y el desgarró o la lesión de los músculos intercostales.

6.5.4.-Sibilancias

La respiración sibilante es un sonido musical, como un silbido, que se produce durante la respiración. Sus causas pueden ser un estrechamiento general de las vías respiratorias (como asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), un estrechamiento local (como un tumor), o la presencia de una partícula extraña alojada en las vías aéreas. El asma es la causa más frecuente de sibilancias recurrentes.

6.5.5.-Estridor

Es un sonido semejante a un graznido y es predominantemente inspiratorio; es consecuencia de una obstrucción parcial de la garganta (faringe), de la caja de

los órganos de la fonación (laringe) o de la tráquea. La intensidad del estridor suele ser suficiente para poder oírlo a cierta distancia, pero a veces puede ser perceptible sólo durante una respiración profunda. El sonido es provocado por un flujo de aire turbulento a través de una vía aérea superior que se ha estrechado.

En los niños, la causa puede ser una infección de la epiglotis o la aspiración de un cuerpo extraño. En adultos, puede tratarse de un tumor, un absceso, una tumefacción (edema) de la vía aérea superior o un mal funcionamiento de las cuerdas vocales.

6.5.6.-Hemoptisis

Es una expectoración de sangre proveniente del tracto respiratorio. El esputo teñido de sangre es más bien corriente y no siempre es grave. Alrededor del 50 por ciento de los casos se debe a infecciones como la bronquitis aguda o crónica. No obstante, una hemoptisis abundante requiere un diagnóstico rápido por parte del médico.

6.5.7.-Cianosis

La cianosis es una coloración azulada de la piel y las mucosas que aparecen cuando, por falta de oxígeno, aumenta la concentración de hemoglobina reducida en la sangre. Debe distinguirse la cianosis central, producida por intercambio de gases pulmonar defectuoso, de la cianosis periférica, causada por una circulación periférica alterada. (28)

7.-FÁRMACOLOGÍA DEL TRACTO RESPIRATORIO

Los fármacos actúan en el sistema respiratorio de muchas maneras; algunos tienen efecto local directo en las vías respiratorias y otros en sitios distantes del sistema nervioso central (SNC) que gobiernan los mecanismos de control de la respiración. (36)

Los fármacos que actúan sobre el tracto respiratorio pueden, modificar la secreción y la motilidad bronquial. En el primer caso, se trata de fármacos que aumentan o fluidifican y disminuyen dichas secreciones y así ayudan a su eliminación; reciben el nombre de fármacos expectorantes o mucolíticos respectivamente. Las que actúan sobre la motilidad bronquial son broncoconstrictoras o broncodilatadoras pero como es evidente, solo son de interés farmacológico por su aplicación clínica las que dilatan los bronquios. Finalmente existen fármacos capaces de calmar la tos que se denominan antitusivos.

7.1.- Clasificación de los Fármacos que actúan en el tracto respiratorio

7.1.1.- Broncodilatadores

Son capaces de relajar la musculatura de los bronquios para así ensanchar su luz, se emplean en el asma bronquial, que es su indicación principal. (13)

7.1.1.1.-Clasificación de los Broncodilatadores

7.1.1.1.1.-Adrenérgicos o Simpaticomiméticos

Los fármacos adrenérgicos (especialmente con efectos β_2) son aquellas sustancias que al actuar sobre las células efectoras en forma directa e indirecta,

producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras simpáticas postganglionares o adrenérgicas. Ejemplos de estos son:

- **Adrenalina**
- **Noradrenalina y dopamina**
- **Isoproterenol y derivados**
- **Orciprenalina y derivados**

Mecanismo de la acción bronquial.- Se acepta actualmente que la acción relajante de los simpaticomiméticos sobre la musculatura bronquial se realiza a través del AMP cíclico. Dichos fármacos al unirse con los receptores adrenérgicos beta en la membrana celular dan lugar a la activación de enzimas adenilciclase que actuando sobre el adenosintrifosfato o ATP produce adenosina monofosfato o AMP cíclico, que constituye el segundo mensajero, que es intracelular y provoca la respuesta farmacológica. Esa respuesta se origina por la activación de la enzima proteínaquinasa por el AMP cíclico, y dicha quinasa produce la fosforilación de proteínas que constituyen enzimas que se activan y dan lugar a los efectos farmacológicos, en este caso la broncodilatación. Los simpaticomiméticos con efectos beta aumentan el nivel del AMP cíclico intracelular de los bronquiolos, lo que da lugar a la broncodilatación.

Se acepta también que los simpaticomiméticos con efectos beta tienen la propiedad de inhibir la desgranulación de los mastocitos y la liberación de los mediadores productores del ataque de asma a nivel de los bronquiolos, inhibición que se produce por acción del AMP cíclico, cuyo nivel aumenta por los simpaticomiméticos y tiene efecto estabilizador de los mastocitos.(13)

7.1.1.1.2.- Anticolinérgicos o Parasimpaticolíticos

La atropina relaja en menor grado que la escopolamina la musculatura lisa de los bronquiolos, especialmente si estos están contraídos por la acción de la

estimulación del vago, de los fármacos colinérgicos, histamina y shock anafiláctico. La atropina es estimulante del SNC y por lo tanto posee alguna acción en ese sentido sobre el centro respiratorio.

Los fármacos adrenérgicos se revelan como antiespasmódicos bronquiales más potentes que la atropina.

Modo y mecanismo de acción.- Como estos alcaloides inhiben la acción muscarínica de la acetilcolina y no la nicotina y además, bloquean las respuestas a la estimulación de las fibras colinérgicas posganglionares, se ha concluido que la acción de la atropina se produce directamente sobre el órgano efector, ya que la acetilcolina ejerce su acción sobre estructuras desnervadas como en órganos aislados. Por el hecho de que el antagonismo entre la acetilcolina y la atropina es recíproco, ya que es posible sobreponerse a dicho antagonismo aumentando la concentración de acetilcolina en el órgano efector, los principios de farmacología molecular demuestran que se trata de un antagonismo de competición en el que los alcaloides anticolinérgicos ocupan los receptores muscarínicos e impiden su unión con el neurotransmisor, la acetilcolina. (13)

Lewis ha propuesto un modelo para la unión de dichos fármacos con el receptor:

- La cavidad principal que tiene la zona aniónica se une por un enlace electrovalente con el catión amónico, que con pH fisiológico se forma en los alcaloides.
- La zona catiónica del receptor se une con el oxígeno del grupo carbonilo por un enlace bipolar
- El grupo hidroxilo alcohólico del fármaco se une con el oxígeno del grupo carbonilo por el enlace de hidrógeno
- El anillo bencénico se une con una zona plana por un enlace de Van der Waals.

7.1.1.1.3.-Broncodilatadores Musculotrópicos

Las xantinas son estimulantes respiratorios que actúan sobre el centro bulbar respectivo y su efecto es más notable si ese centro está deprimido por fármacos por la morfina. Estos fármacos provocan un aumento de la frecuencia, amplitud y volumen minuto respiratorio, con aumento de la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono, y como consecuencia se produce una disminución de la tensión de dicho gas en el aire alveolar. En el caso del sistema respiratorio la xantina de nuestro interés es la teofilina. (13)

Modo y mecanismo de acción.- Relajan directamente el músculo liso de los bronquios y de los vasos sanguíneos pulmonares, aliviando el broncoespasmo y aumentando las velocidades de flujo y capacidad vital. Se cree que esta acción se debe principalmente al aumento del AMPc; sin embargo, este mecanismo de acción propuesto es discutible puesto que se basa en estudios in vitro que utilizan concentraciones que in vivo serían tóxicas. Otro mecanismo de acción propuesto incluye alteración de la concentración del ion calcio en el músculo liso, inhibición de los efectos de las prostaglandinas en el músculo liso, bloqueo de los receptores de la adenosina e inhibición de la liberación de histamina y leucotrienos en los mastocitos. Como estimulantes respiratorios el mecanismo de acción exacto no se ha establecido completamente. Sin embargo, se cree que actúan principalmente por estimulación del centro respiratorio medular. Parece que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio a las acciones estimulantes del dióxido de carbono y aumenta la ventilación alveolar, reduciendo así la severidad y frecuencia de los periodos apnéicos. (16)

Tabla 40. Características de los Broncodilatadores (16, 42, 46)

FARMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	RAM REPORTADAS	INTERACCIONES FARMACOLOGICA	DOSIS PEDIATRICA
<u>Clenbuterol</u>	Agonista β_2 que por medio de la activación de la adenilciclasa incrementa el AMP cíclico en la musculatura lisa bronquial, con lo cual se produce relajación de los bronquios y se inhibe la liberación de mediadores químicos. Ejerce además una acción estabilizadora sobre la membrana de los mastocitos, impidiendo así la liberación de histamina y de sustancias histaminomiméticas.	Palpitaciones, nerviosismo, taquicardia, calambres, temblores finos de músculo estriado en especial en manos, hipertensión arterial, vasodilatación periférica.	Betabloqueadores.	0.0012 mg/kg/día, en dos tomas
<u>Formoterol</u>	Es un agente estimulante adrenérgico β_2 selectivo, inhibe la liberación de histamina y leucotrienos a partir del pulmón humano sensibilizado de forma pasiva. Previene con eficacia el broncospasmo inducido por los alérgenos inhalados, el ejercicio, el aire frío, la histamina o la metacolina.	Temblor, mialgias, palpitaciones, taquicardia, cefalea, agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, acentuación del broncospasmo, irritación orofaríngea, urticaria, angioedema, prurito, exantema, alteraciones del gusto, náuseas.	Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, IMAO, derivados de la xantina, esteroides, diuréticos, β -bloqueadores.	<i>Inhalación:</i> Niños de 5 o más años 12 µg, dos veces al día, como tratamiento regular de mantenimiento.
<u>Ipratropio</u>	La broncodilatación es más un efecto local y limitado al lugar de acción que un efecto sistémico. Parece producir broncodilatación por inhibición competitiva de los receptores colinérgicos del músculo liso bronquial, este	Nerviosismo, mareo, cefalea, palpitaciones, tos, visión borrosa, náusea, malestar GI, resequedad de boca,	Beta-adrenérgicos, preparados a base de xantina y anticolinérgicos, corticosteroides,	Aunque se han realizado algunos estudios, son necesarios más para determinar la

	efecto antagoniza la acción de la acetilcolina en su receptor de membrana y bloquea de esta forma la acción broncoconstrictora de los impulsos vagales eferentes. También puede inhibir la liberación de mediadores químicos potenciada por acetilcolina mediante bloqueo de los receptores colinérgicos de la superficie de los mastocitos.	eritema cutáneo, rash cutáneo, úlceras o llagas en la boca y en labios, micción difícil, congestión nasal, temblor, problemas para dormir.	antimuscarínicos.	seguridad y eficacia del ipratropio en pacientes pediátricos.
Salbutamol	Estimula selectivamente los receptores β_2 -adrenérgicos situados en pulmones, para relajar el músculo liso bronquial, aliviando de este modo el broncoespasmo, aumentando la capacidad vital, disminuyendo el volumen residual y reduciendo la resistencia de las vías aéreas. Se cree que esta acción es consecuencia del aumento en la producción de adenosina AMPc produciendo por activación de la enzima adenilciclase. Se tienen pruebas que sugieren que los agonistas beta-adrenérgicos pueden suprimir la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar, también fomentan la función mucociliar y disminuyen la permeabilidad microvascular.	Temblores, nerviosismo, sudación, vértigo, hiperactividad, excitación, conducta irritable, insomnio, debilidad, mareos, somnolencia, cefalea, taquicardia, vasodilatación periférica, hipertensión o hipotensión arterial, angina de pecho, náusea, vómito, acidez, sabor raro, irritación de la orofaringe, pirosis, dificultades en la micción, tos, midriasis, calambres musculares, urticaria, exantema y reacciones alérgicas.	Corticosteroides, glucocorticoides, ipratropio, cloroformo, ciclopropano, enflurano, halonato, isoflurano, metoxiflurano, tricloroetileno, antihipertensivos, diuréticos, bloqueantes beta adrenérgicos.	Aunque no se sabe si el salbutamol se excreta en leche materna, no se han descrito problemas en humanos. <i>Aerosol para Inhalación:</i> Niños mayores de 12 años 180 mcg (0.18 mg: 2 Inhalaciones) a intervalos de 4 a 6 horas. <i>Vía oral:</i> 2 a 6 años inicialmente 0.1 mg/Kg/8 horas, sin sobrepasar 4 mg tres veces al día. 6 a 14 años 2 mg 3 o 4 veces al día,

				hasta un máximo de 24 mg al día en varias tomas. 14 años en adelante: 2 a 6 mg 3 o 4 veces al día hasta un máximo de 8 mg 4 veces al día.
<u>Salmeterol</u>	Es una nueva clase de agonista de los receptores β_2 adrenérgicos de acción local en el pulmón. Adicionalmente, se ha demostrado que inhibe mediadores derivados de mastocitos, por lo que inhibe en el hombre la respuesta inmediata y tardía al alérgeno. Su mecanismo es diferente al efecto antiinflamatorio de los esteroides, por lo que estos no deben retirarse cuando se prescriba.	Tembor fino distal, cefalea, taquicardia, hipersensibilidad cutánea, artralgias, broncospasmo paradójico, irritación orofaríngea, arritmias cardíacas, artralgias, parestesias	Amitriptilina, Clorgilina, Nortriptilina, Imipramina, Isocarboxazida, Selegilina, Tranilcipromina, bloqueadores β no selectivos.	4 años en adelante: Dos disparos (50 mcg) 2 veces al día.
<u>Teofilina</u>	Metilxantina que relaja directamente la musculatura lisa de los bronquios y de los vasos pulmonares; actúa principalmente como broncodilatador y relajante del músculo liso. Causa inhibición de la fosfodiesterasa ocasionando un incremento en la concentración intracelular de adenosin monofosfato cíclico (AMPc), no se ha demostrado un efecto similar de broncodilatación en otros medicamentos de este tipo.	Inquietud, mareo, cefalea, insomnio, convulsiones, contracturas musculares, palpitaciones, hipotensión, aumento de la frecuencia respiratoria, vómitos, anorexia, dispepsia, pesantez estomacal, diarrea.	Barbituratos, fenitoína, rifampicina, Bloqueadores adrenérgicos beta, eritromicina, vacuna del virus de la influenza, anticonceptivos orales.	Niños de 9 a 16 años: 6 mg/kg seguidos de 3 mg/kg cada 6 horas. Niños de 6 meses a 9 años: 6 mg/kg seguidos por 4 mg/kg cada 4 horas por 3 dosis. La dosis de sostén es de 4 mg/kg cada 6 horas.

7.1.2.-Antitusivos

Se denominan agentes antitusivos, antitusígenos o béquicos, los fármacos que calman o alivian la tos; pueden llamarse también supresores o depresores de la tos. Para calmar la tos puede actuarse sobre el reflejo tusígeno por acción periférica sobre las mucosas o el centro de la tos.

7.1.2.1.-Clasificación de los Fármacos Antitusivos

7.1.2.1.1.-Antitusivos de acción periférica.

- Sustancias demulcentes.- Son sustancias coloidales cuyas micelas se adsorben a las superficies mucosas formando una película protectora. Aplicadas en forma de gel sobre las mucosas, ejercen la misma acción protectora que poseen los emolientes sobre la piel; mientras que la piel se presenta recubierta de la capa sebácea emoliente, las mucosas están humedecidas por mucus, demulcente natural. Es así como estos coloides aplicados sobre las mucosas las cubren como una capa de moléculas adsorbidas y las protegen de la acción de agentes irritantes físicos y químicos, y el dolor y ardor de las mucosas inflamadas se calman, por lo que dichos agentes demulcentes poseen acción antiinflamatoria.
- Fármacos expectorantes, que al aumentar las secreciones, el mucus actúa como demulcente y protege las superficies inflamadas.

7.1.2.1.2.-Antitusivos de acción central

Los depresores de la tos de acción central son los agentes antitusivos, que actúan deprimiendo en el centro de la tos en el bulbo. Constituyen dos grupos:

- Los alcaloides del opio, los fenantrénicos naturales y semisintéticos y bencilisquinolínicos.
- Los agentes antitusivos sintéticos.

7.1.2.1.3.- Antitusivos Sintéticos No Adictivos

Con el objeto de crear fármacos que pudieran deprimir el centro de la tos y aliviarla sin presentar los inconvenientes de los alcaloides del opio, se ha obtenido por síntesis una serie de fármacos no opiáceos no adictivos de distinta estructura química que pueden agruparse en 8 clases junto con la codeína:

1. Derivados del morfinano: Bromhidrato de Dextrometorfano.
2. Fenilbutanoles: Clorhidrato de Clobutinol.
3. Derivados del ácido dietilfenilacético.- Citrato de Oxeladina.
4. Derivados del ácido del piperazinoetanol: Clorhidrato del Zipeprol.
5. Difenilpropanoles: Clorhidrato de Clofedianol o clofedanol.
6. Derivados del naftaleno: Dibutano sódico
7. Ácidos fenilcicloalcanocarboxílicos: Citrato Carbetapentano o pentoxiverina.
8. Piridobenzotiazinas: Clorhidrato de Pipazetato.(13)

7.1.2.2.-Modo y mecanismo de acción

El reflejo tusígeno es complejo e incluye la participación de los sistemas nervioso central y periférico y el músculo liso del árbol bronquial. Se ha sugerido que la irritación de la mucosa bronquial causa broncoconstricción, la que a su vez estimula los receptores para la tos. La conducción aferente de estos receptores se hace por fibras del nervio vago; los componentes centrales del reflejo involucran probablemente varios mecanismos o centros diferentes de los mecanismos que intervienen en la regulación de la respiración.

Los fármacos que pueden afectar directa o indirectamente a este complejo mecanismo son muy diferentes. (15)

Estos fármacos tienen la propiedad de inhibir el reflejo de la tos. En este sentido, el dextrometorfano, el clobutinol, el zipeprol y el pipazetato poseen una potencia antitusiva equivalente a la de la codeína, la del clofedianol es algo mayor

y su acción es más prolongada, mientras que el Dibutano sódico y el carbetapentano o pentoxiverina son un 50% más potentes que la codeína, y la oxeladina lo es 100% (la potencia se refiere siempre a dosis). En cuanto al modo de acción antitusiva de estos fármacos es central (depresión del centro de la tos situados en el bulbo).

El clorfedanol, el clobutinol y el dibutano sódico producen estimulación respiratoria en los animales, mientras que el dextrometorfano es depresor y la respiración no se modifica prácticamente con el carbetapentano y la oxeladina.

(13)

Tabla 41. Características de los Antitusivos (16, 42, 45)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	RAM REPORTADAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICA	DOSIS PEDIÁTRICA
<u>Benzonatato</u>	Localmente produce un efecto anestésico sobre los receptores de las fibras aferentes vagales localizadas en bronquios, alvéolos y pleura, lo que ocasiona el bloqueo del reflejo de la tos. Centralmente suprime la transmisión del reflejo de la tos a nivel de la unión entre las fibras vagales aferentes y los nervios motores de la médula.	Mareos, somnolencia, cefaleas, congestión nasal, sensación de ardor en los ojos, estreñimiento, exantema, escalofrío.	Depresores del SNC.	Niños mayores de 10 años: 100 mg hasta 600 mg al día. Niños menores de 10 años: 8 mg/kg divididos en 3 a 6 dosis.
<u>Dextrometorfano</u>	Es un antitusivo opiáceo de acción central, aumentando el umbral del reflejo correspondiente por un mecanismo asociado a una interacción con receptores opiáceos no μ y no κ .	Náuseas, vomito, erupciones cutáneas, excitación, somnolencia, depresión nerviosa, dificultad para respirar, sequedad de la boca, contracción pupilar, anorexia.	IMAO, Antidepresivos tricíclicos, Barbitúricos, Fenotiacinas, alcohol, furazolidona.	Niños de 6 a 12 años: 5 a 10 mg cada 4 horas o 15 mg cada 6 a 8 horas. Niños de 2 a 6 años 2.5 a 5 mg cada 4 horas o 7.5 mg cada 6 a 8 horas. Máximo 30 mg / día.
<u>Femlino ben</u>	Inhibe el centro tusígeno sin ejercer efecto central de tipo depresor, sedante o analgésico y sí con acción analéptica respiratoria, se debe a un mecanismo de acción y muy distinto al de cualquier otro	Náusea, vómito, diarrea, molestias gastrointestinales, temblor, mareos o cefaleas, pueden	No se han observado interacciones medicamentosas ni de otro género.	En niños de edad escolar es de 6 mg/kg/día fraccionados en 2 a 3 tomas.

	antitusivo ya que está relacionado con la potenciación de los sistemas inhibitorios del centro tusígeno. En su administración ocurre un incremento de la presión parcial de oxígeno (PaO ₂) el cual se considera que puede ser causado por un aumento en la ventilación alveolar a través de la estimulación directa del centro respiratorio, o por un aumento en la relación ventilación-percusión debido a una mejoría en el intercambio gaseoso derivado del decremento de la diferencia alveolo arterial de oxígeno.	provocarse convulsiones.		Mayores de 12 años y adultos: 160 mg 2 a 3 veces al día.
<u>Levodropropizina</u>	Los efectos supresores de la tos se producen al ser inhibidas las vías aferentes que regulan el reflejo tusígeno. La levodropropizina bloquea la liberación de neuropeptidos y sustancias inflamatorias, evitando la activación de las fibras C en tráquea, bronquios y pulmones. La acción inhibitoria de las fibras C, impide que se desencadene el reflejo de la tos, así como la hipersecreción de moco y hiperreactividad bronquial.	Náusea, vómito, pirosis, malestar abdominal, diarrea, Agotamiento, desvanecimiento, somnolencia, confusión mental, entumecimiento, mareo, cefalea, Palpitaciones, reacciones alérgicas dermatológicas	Benzodiacepinas y alimentos.	Niños mayores de 2 años 3 mg/kg/día. Adultos y niños mayores de 12 años: 60 mg, hasta 3 veces al día.
<u>Oxolamina</u>	Alivia la tos al reducir el exudado inflamatorio y mejora la irritación local de las terminales nerviosas sensoriales en la mucosa respiratoria. Los impulsos de la tos son por lo tanto abolidos en su fuente. Su	Alucinaciones visuales en niños, acción anestésica local de la mucosa oral, mareo, nausea, vomito, rash	Anticoagulantes.	3 meses a 2 años 50 mg cada 4 horas. 2 a 10 años 100 mg cada 4

	acción espasmolítica también contribuye a su efecto antitusivo	cutáneo, somnolencia.		horas. Mayores de 10 años 150 mg cada 4 horas.
<u>Zipeprol</u>	Sus propiedades antitusivas parecen ser atribuidas a acción central y acción periférica. Cuenta con acción antibroncoconstrictora que también debe ser considerada en favor de su acción antitusiva, acción anestésica local y antibradiquinina con ligera acción anticolinérgica y antihistamínica. Sin embargo, no es posible definir el papel que cada una de estas acciones menores del zipeprol puedan desempeñar en el mecanismo de inhibición de la tos y probablemente tengan algún mecanismo de acción menor teórico en antagonizar el reflejo de la tos. Algunos antitusivos con acción atropínica hacen las secreciones bronquiales más espesas; sin embargo, el efecto anticolinérgico moderado del zipeprol facilita su acción de llucefacción del esputo lo que facilita la expectoración.	Sequedad de boca, disminución del apetito, náusea, diarrea, mareo, vértigo, somnolencia, cefalea.	Sustancias depresoras o estimulantes del SNC ni con bebidas alcohólicas.	Niños: 5 mg/kg/día, cada 24 horas. Adultos y niños mayores de 12 años: 25 mg de zipeprol cada 8 horas.

7.1.3.-Expectorantes

Son fármacos que aumentan las secreciones traqueobronquiales a la vez que disminuyen la viscosidad del tracto respiratorio y facilitan su eliminación. El mucus secretado (demulcente natural) protege la mucosa inflamada y disminuye el reflejo tusígeno; los expectorantes se comportan como calmantes de la tos, cuando ella es improductiva. (13)

Es probable que estos agentes deban usarse únicamente en conjunto con un plan global de cuidados que incluya ingestión adecuada de líquidos y un humidificador frío o vaporizador. (16)

Los expectorantes pueden actuar:

- Por acción refleja, irritando las terminaciones sensitivas del vago en la mucosa gástrica, lo que provoca por vía refleja (a través del vago) aumento de la secreción de las glándulas bronquiales.
- Por estimulación directa de dichas glándulas mediante fármacos que se eliminan por vía broncopulmonar.

7.1.3.1.- Clasificación de los Expectorantes

7.1.3.1.1.-Expectorantes Reflejos

Se trata de una clase heterogénea de sustancias que pertenecen a tres grupos:

- **Expectorantes salinos.-** Corresponden al cloruro de amonio, es un expectorante bastante activo, no provoca gran irritación gástrica y se emplea ampliamente
- **Expectorantes nauseativos.-** Los fármacos vomitivos en pequeñas dosis tienen acción expectorante y durante el estado nauseoso aumentan las secreciones bronquiales. En ese sentido se emplea a la ipecacuana o ipeca

que aumenta en forma manifiesta el volumen del líquido del tracto respiratorio.

- **Derivados del guayacol.-** La guaifenesina o guayacolato de glicerilo es una sustancia semisintética derivada del guayacolfenol que se extrae de la creosota, la cual se obtiene del alquitrán vegetal, producto de la destilación de la madera de la haya.

Mecanismo de acción.- Estos fármacos tienen la propiedad de aumentar las secreciones o líquido del tracto respiratorio. Este efecto conduce a un aumento y fluidificación de la expectoración, por lo que dichos fármacos pueden ser útiles en los casos de tos improductiva o seca. La acción expectorante obedece a un reflejo a partir de la irritación de la mucosa gástrica que producen; la sección de los ramos gástricos del vago suprime la acción expectorante.

7.1.3.1.2.-Expectorantes de Acción Directa

Las esencias o aceites esenciales son líquidos oleosos, volátiles, que están formados por una mezcla de hidrocarburos alicíclicos, denominado terpenos y sus productos de oxidación. Se extraen de vegetales y las principales son las esencias tremendita, el hidrato de terpina, la esencia de eucalipto, con su componente, el eucaliptol o cineol, que también se puede obtener a partir del hidrato de terpina, y la esencia de agujas de pino. Los bálsamos son oleorresinas que contienen los ácidos benzoico y cinámico; los principales son el benjuí y el bálsamo de tokú. El clorhidrato de bromhexina es un derivado dibromado del bencilamonió.

Mecanismo de acción.- Los aceites esenciales son expectorantes poderosos en lo que se refiere al modo de acción, como la sección de los nervios gástricos aferentes no modifica la respuesta expectorante, se trata de una acción directa sobre las células secretoras del tracto respiratorio, lo que obedece a que las esencias se eliminan por dicho tracto. Los bálsamos poseen acciones expectorantes muy escasas o nulas.

Tabla 42. Características de los Expectorantes (16, 42, 45)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	RAM REPORTADAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICA	DOSIS PEDIÁTRICA
<u>GUAIFENESINA</u>	Tiene la propiedad de aumentar las secreciones del tracto respiratorio. Mediante este efecto fluidifica la expectoración, un efecto terapéutico útil en los casos de tos improductiva o seca. La acción expectorante obedece a un reflejo que tiene su punto de partida al provocar irritación de la mucosa gástrica. Clínicamente su eficacia está asociada con la reducción y viscosidad de las secreciones bronquiales lo que permite la recuperación pronta del paciente.	Náuseas, diarrea, somnolencia, dolor de estómago, vómito, sequedad de boca, excitabilidad, contracción pupilar.	Heparina	<i>Vía oral:</i> Niños de 6 a 12 años 100 a 200 mg cada 4 horas, máximo 600 mg al día. Niños de 2 a 5 años 50 a 100 mg cada 4 horas máximo 300 mg / día.
<u>GUAYACOL</u>	Aumenta las secreciones del tracto respiratorio mediante un mecanismo reflejo a partir de la irritación de la mucosa gástrica, lo que da por resultado el aumento y fluidificación de la expectoración.	Malestar gastrointestinal, náusea y vómito.	No se ha reportado ninguna a la fecha.	No se administre a niños menores de 12 años. <i>Solución Inyectable:</i> Niños mayores de 12 años 200 mg por cada 24 horas. La dosis puede aumentarse a 300 mg.

7.1.4.- Mucolíticos

Son sustancias químicas que reducen la viscosidad de las mucoproteínas in Vitro, fluidifican y aumentan el volumen de las secreciones bronquiales y facilitan su expulsión, actúan sobre el moco ya formado, provocando fragmentación y ruptura de las fibrillas glicoproteicas de las secreciones traqueobronquiales. Se utilizan en las enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio, como una de las medidas tendientes a permeabilizar las vías aéreas. El clorhidrato de ambroxol actúa sobre las secreciones de las vías respiratorias, fragmentando y disgregando la organización filamentososa del esputo, con lo cual produce una disminución en la viscosidad y en la adhesividad de las secreciones bronquiales, además incrementa la actividad del epitelio ciliar. (14)

Los mucolíticos administrados por inhalación y vía bucal actúan por estimulación directa (13).

7.1.4.1.-Tipos de Mucolíticos

➤ **Mucolíticos de acción directa.** (Acetilcisteína, Enzimas proteolíticas)

Mecanismo de Acción: La viscosidad de las secreciones mucosas pulmonares depende de la concentración de mucoproteínas y, en menor grado, de la del ácido desoxirribonucleico (ADN). Estos medicamentos disminuyen la viscosidad de las secreciones y pulmonares y facilitan su eliminación por la tos, drenaje postural o medios mecánicos. Ejercen su acción mucolítica a través de su grupo sulfhídrico libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas abriendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del mucus. Esta acción es mayor al aumentar el pH y es más significativa entre pH 7 y 9.

➤ **Mucolíticos de acción directa.** (Bromhexina, Carboximetilcisteína, Compuestos yodados: inorgánicos y orgánicos)

Mecanismo de acción: Actúan intracelularmente estimulando la síntesis y secreción del factor surfactante, el cual forma una película a través de

todo el epitelio respiratorio, que facilita el deslizamiento y transporte de las secreciones bronquiales hacia el exterior. Además, poseen acción expectorante (aumentando el volumen del esputo al inducir una despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares), mucolítica, fisiológica e incrementa la potencia vibratoria del epitelio ciliar y su administración favorece la concentración de antibióticos en el epitelio pulmonar.

➤ **Otras sustancias:**

Sustancias activas por reflejos vagales.

Sustancias volátiles: mucotrópicos.

Estimulantes de la actividad ciliar.

Fármacos no mucolíticos con efectos colaterales sobre las secreciones. (18, 19, 20, 21, 22)

Tabla 43. Características de los Mucolíticos (16, 42, 46)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	RAM REPORTADAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICA	DOSIS PEDIÁTRICAS
<u>Acetilcisteína</u>	Disminuye la viscosidad de las secreciones pulmonares y facilita su eliminación por la tos, drenaje postural o medios mecánicos. Ejerce su acción mucolítica a través de su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas abriendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del mucus. Esta acción es mayor al aumentar el pH y es más significativa entre pH 7 y 9. La acción mucolítica de la acetilcisteína no se afecta por la presencia de ADN.	Náuseas, broncospasmo, vómito, tinnitus, gastralgia, cefalea, urticaria, escalofrío, fiebre, hemoptisis, sibilancias, rinorrea y diarrea.	Carbón activado	Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en la población pediátrica, hasta la fecha no se han descrito problemas relacionados con la edad. Adultos y niños: 1 a 2 ml de solución, 10 a 20 % por instalación directa en tráquea
<u>Ambroxol</u>	Actúa intracelularmente estimulando la síntesis y secreción del factor surfactante, el cual forma una película a través de todo el epitelio respiratorio, que facilita el deslizamiento y transporte de las secreciones bronquiales hacia el exterior. Además, posee acción expectorante, mucolítica, fisiológica e incrementa la potencia vibratoria del epitelio ciliar y su administración favorece la concentración de antibióticos en el epitelio pulmonar.	Diarrea, náuseas, vómito, cefalea, dispepsia, rash cutáneo, gastritis, constipación, resequead de las vías respiratorias, rinorrea, fatiga .	Antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina).	1.2-1.6 mg/kg/día, en 2 tomas.
<u>Bromhexina</u>	Agente mucolítico y expectorante. Reduce la	Anorexia, náuseas,	Antibióticos	Menores de 5 años 0.8

	viscosidad de las secreciones bronquiales y aumenta el volumen del esputo al inducir una despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares. También estimula la actividad ciliar del epitelio.	vómito, sudoración, irritación gástrica, moderados, rash cutáneo, broncospasmo, diarrea.	(amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina).	mg dos veces al día. Mayores de 5 años 1.6mg tres veces al día.
<u>Erdosteína</u>	Sus metabolitos activos poseen radicales SH libres que son los responsables de la disociación de los puentes disulfuro intra e intermoleculares, que unen entre sí las fibras de las glucoproteínas constituyentes de las secreciones bronquiales, reduciendo la cantidad y viscosidad del moco e incrementando el transporte mucociliar, facilitando la expectoración así como la ventilación. Aumenta la concentración de IgA secretoria en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica.	Gastralgia y náusea.	No se han observado hasta la fecha	10 mg/kg/día dividida en dos tomas

Tabla 44. Características de los Fármacos problema que solo tienen presentación combinados

(18, 42)

FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	RAM REPORTADAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICA	DOSIS PEDIÁTRICAS
<u>Aminofilina</u> <u>(Broncodilatador)</u> <u>combinado con</u> <u>Bromhexina e</u> <u>Isoprenalina</u>	Inhibe la fosfodiesterasa, enzima que degrada el monofosfato adenosina 3,5 cíclica (cAMP). Tiene un efecto estimulante del centro respiratorio. Incrementa la frecuencia y profundidad de la respiración. Relaja directamente la musculatura lisa de las vías aéreas produciendo mejoría del broncoespasmo. Produce además dilatación de las arteriolas pulmonares lo que reduce la hipertensión pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo en ese territorio.	Inquietud, mareo, cefalea, insomnio, convulsiones, palpitaciones, bochorno, hipotensión profunda, aumento de la frecuencia respiratoria, dispepsia, sensación de peso en el estómago, diarrea, urticaria.	Barbituratos, Fenitoína, rifampicina, Bloqueadores beta adrenérgicos, Medicamentos sensibles a álcalis, Vacuna del virus de la influenza, anticonceptivos orales, eritromicina.	Alivio sintomático broncoespasmo: Niños de 9 a 16 años: 1 mg/kg/hora por 12 horas; luego 1 mg/kg/hora.
<u>Codeína</u> <u>(Antitusivo)</u> <u>combinado con</u> <u>Efedrina o</u> <u>Paracetamol o</u> <u>Diclofenaco</u>	Acción antitusígena por efecto central. Tiene afinidad por los receptores opiáceos sin embargo su acción antitusiva probablemente involucra distintos receptores específicos.	Sedación, euforia, convulsiones con dosis altas, mareos, hipotensión, bradicardia, náuseas, vómito, estreñimiento, boca seca, retención urinaria, prurito, rubor, depresión respiratoria, dependencia física.	Etanol, depresores del SNC.	No administrarse en niños.
<u>Efedrina</u> <u>(Broncodilatador)</u> <u>combinado con</u>	Estimula selectivamente los receptores β_2 -adrenérgicos situados en pulmones, para relajar el músculo liso bronquial. Se	Insomnio, nerviosismo, mareo, cefalea, debilidad muscular,	Alcaloides del cornezuelo del centeno,	Niños: 2 a 3 mg / kg al día divididos en 4 a 6

<u>Clorfenamina y Dextrometorfano o Codeína o Cafeína y Paracetamol</u>	cree que esta acción es consecuencia del aumento en la producción de adenosina AMPc produciendo por activación de la enzima adenilciclase. Se tienen pruebas que sugieren que los agonistas beta-adrenérgicos pueden suprimir la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar, también fomentan la función mucociliar y disminuyen la permeabilidad microvascular.	euforia, confusión, delirio, taquicardia, hipertensión, resequedad de nariz y garganta, retención urinaria, micción dolorosa causada por espasmo de esfínteres viscerales.	Antihipertensivos, Bloqueadores adrenérgicos alfa, Bloqueadores adrenérgicos beta, Glucósidos de digital, IMAO, Antidepresores tricíclicos.	dosis.
<u>Fenoterol (Broncodilatador) combinado con Ipratropio</u>	Estimula selectivamente los receptores β_2 -adrenérgicos situados en pulmones, para relajar el músculo liso bronquial. Se cree que esta acción es consecuencia del aumento en la producción de adenosina AMPc produciendo por activación de la enzima adenilciclase. Se tienen pruebas que sugieren que los agonistas beta-adrenérgicos pueden suprimir la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar, también fomentan la función mucociliar y disminuyen la permeabilidad microvascular.	Ligero temblor de los dedos, sensación de inquietud, palpitaciones, taquicardia, mareo, cefalea, sequedad de la boca, irritación de la mucosa, de la garganta y tos.	Corticosteroides, glucocorticoides, Ipratropio, anestésicos orgánicos, antihipertensivos, diuréticos, bloqueantes beta adrenérgicos	<i>Aerosol para inhalación:</i> 12 años en adelante 0.2 o 0.4 mg (1 o 2 Inhalaciones) repetidas hasta 4 veces al día. <i>Vía oral:</i> 12 años en adelante inicialmente 2.5 mg dos veces al día, hasta un máximo de 5 mg tres veces al día.
<u>Isoprenalina (Broncodilatador) combinado con</u>	Estimula selectivamente los receptores β_2 -adrenérgicos situados en pulmones, para relajar el músculo liso bronquial. Se	Cefalea, temblor leve, debilidad, mareo, nerviosismo insomnio,	Adrenalina, propanolol y otros bloqueadores beta.	<i>Vía oral:</i> 5 a 10 mg cada 6 a 8 horas, no se

<u>Aminofilina y Bromhexina</u>	cree que esta acción es consecuencia del aumento en la producción de adenosina AMPc produciendo por activación de la enzima adenilciclase. Se tienen pruebas que sugieren que los agonistas beta-adrenérgicos pueden suprimir la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar, también fomentan la función mucociliar y disminuyen la permeabilidad microvascular.	palpitaciones, taquicardia, dolor de angina, náuseas, vomito, hiperglucemia, diaforesis, rubor facial, edema, inflamación bronquial.		recomienda en menores de 6 años. <i>Aerosol para Inhalación:</i> 0.12 o 0.131 mg = 1 inhalación repetida después de 1 a 5 minutos, si es necesario, cuatro a seis veces al día.
<u>Oxeladina (Antitusivo / Expectorante) combinado con Ambroxol o Bromhexina</u>	Ejerce un efecto antiespasmódico y antiinflamatorio, lo que reduce extraordinariamente la producción de secreciones bronquiales. De esta manera se reducen las dos causas primordiales de la respuesta tusígena.	Anorexia, náusea, vómito, sudoración y gastritis.	No se reporta ninguna a la fecha.	Niños mayores de 12 años 10 mg cada 6 u 8 horas sin exceder 40 mg al día.
<u>Sulfoquavaçol (Mucolítico) combinado con Dextrometorfano</u>	Aumenta las secreciones del tracto respiratorio por mecanismo reflejo a partir de la irritación de la mucosa gástrica.	Somnolencia, trastornos gastrointestinales como pirosis, náusea u dolor abdominal.	No se reporta ninguna a la fecha.	De 2 a 3 años: 5 mg cada 8 horas. De 4 a 6 años: 7.5 mg cada 8 horas. De 7 a 12 años: 10 mg cada 8 horas. Adolescentes y adultos: 20 mg cada 6-8 horas.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal, prospectivo no controlado; con pacientes del servicio de pediatría de una clínica de beneficencia del DF, a los que les prescribieron uno o más medicamentos que actúen a nivel del tracto respiratorio.

PROCEDIMIENTO

1.-Se recopiló a partir del expediente clínico y/o entrevista directa a la persona encargada del paciente, los siguientes datos:

- Datos personales: nombre, edad, sexo, peso, teléfono y número de expediente.
- Enfermedades padecidas: contando las diagnosticadas en el pasado en caso de ser crónicas, así como las padecidas últimamente.
- Medicamentos prescritos (incluidos aquellos de tratamiento a largo plazo, medicamentos OTC y productos herbolarios), en los que se incluirá el nombre, la forma farmacéutica, la dosis y la frecuencia para tomarlos.

2.-Con los datos recopilados, se realizó un perfil farmacoterapéutico (Ver anexo 2) de cada paciente. Posteriormente se hizo un seguimiento al paciente realizando entrevistas por vía telefónica al padre o persona encargada del paciente, a los tres días de haber iniciado el tratamiento (Ver anexo 3 A) y a los tres días después de haber concluido el tratamiento (Ver anexo 3 B), o según la particularidad del caso.

3.- Se realizó el análisis del perfil farmacoterapéutico con los datos obtenidos de las entrevistas y demás investigaciones, para determinar la posibilidad de reacciones adversas y/o interacciones farmacológicas.

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio la clínica registro en su horario de consulta (Lunes a Viernes de 8:00 a 17:00 hrs.) un total de 1363 consultas. (Tabla 45)

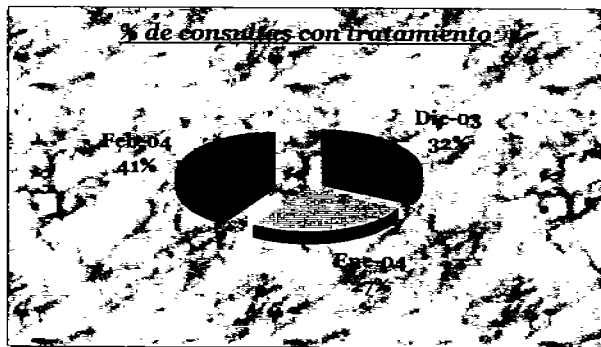
Mes	Dic- 03	Ene-04	Feb-04	Total
No de consultas	517	441	405	1363
%	38	32	30	100

Tabla 45. Consultas por mes en una clínica del DF.

En 90 de ellas se tuvieron pacientes que cubrieran con las características para nuestro estudio, esto es que se trataran de pacientes pediátricos, a los cuales se les recetó antitusivos y/o broncodilatadores y/o expectorantes y/o mucolíticos. (Tabla 46 y esquema 1)

Mes	Dic-03	Ene-04	Feb-04	Total
No de consultas con tratamiento problema	29	24	37	90
%	32	27	41	100

Tabla 46. Consultas con pacientes que cubrían características para el estudio.



Esquema 1. Consultas proporcionadas en pediatría por mes con tratamiento problema.

En las 90 consultas solo se tuvieron 60 pacientes. De estos 60 pacientes el 32 fueron del sexo masculino y 28 del sexo femenino. (Tabla 47 y esquema 2)

Sexo	Masculino	Femenino	Total
No de Pacientes	32	28	60
%	53	47	100

Tabla 47. Sexo de los pacientes incluidos en el estudio

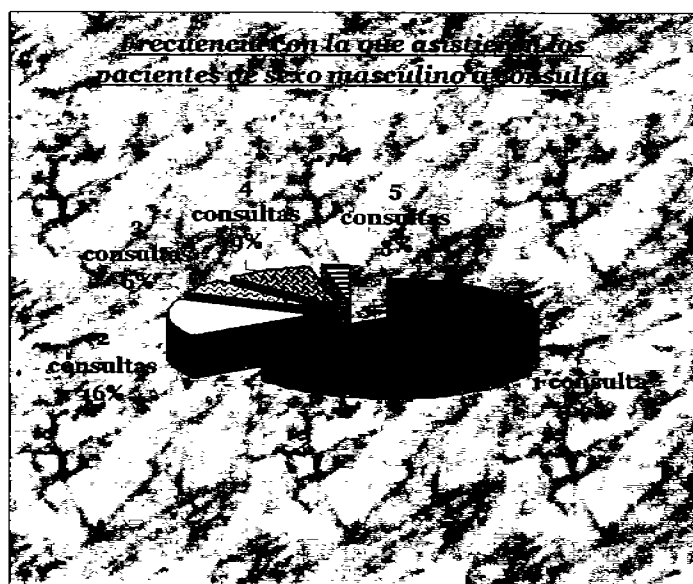


Esquema 2. Porcentaje de niños y niñas que asistieron a consulta con el tratamiento de trabajo. Existe una diferencia con respecto al porcentajes, siendo mayor en del sexo masculino.

En el caso de los 32 pacientes del sexo masculino varios de ellos tuvieron que repetir la visita al médico, existiendo casos en los que asistieron hasta 5 veces en los 3 meses de estudio. (Tabla 48 y esquema 3)

No de Consultas	1	2	3	4	5	Total
No Pacientes	21	5	2	3	1	32
%	66	16	6	9	3	100

Tabla 48. Relación de los pacientes del sexo masculino con el número de veces que asistieron a consulta.

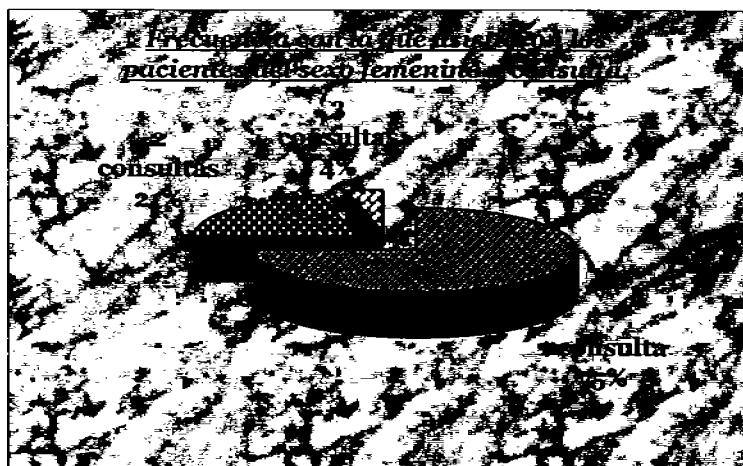


Esquema 3. Numero de veces que asistieron los pacientes del sexo masculino a consulta observamos que la mayoría asistió una vez pero se presentaron casos en los que asistieron hasta 5 veces en 3 meses.

En el caso de los 28 pacientes del sexo femenino a diferencia que en los niños repitieron con la misma frecuencia la visita al médico, siendo el numero máximo de visitas 3 veces. (Tabla 49 y esquema 4)

No de Consultas	1	2	3	Total
No Pacientes	21	6	1	28
%	75	21	4	100

Tabla 49. Relación de los pacientes del sexo femenino con el número de veces que asistieron a consulta.



Esquema 4. Numero de veces que asistieron los pacientes del sexo femenino a consulta observamos que la mayoría asistió una vez.

El rango de edades de los pacientes en el estudio fue de menos de 1 año hasta 14 años, siendo la mayoría de 2 a 4 años. (Tabla 50 y esquema 5)

Edad (años)	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	Total
No Pacientes	12	18	10	2	10	6	2	60
%	20	30	17	3	17	10	3	100

Tabla 50. Edades de los pacientes estudiados



Esquema 5. Porcentajes de las edades de los pacientes que asistieron a consulta y que se les indicaron medicamento problema, la mayoría de los niños que acudieron a consulta están incluidos en el grupo de 2 a 4 años.

De las 90 recetas que se consultaron en 27 de ellas no se especifico el diagnostico, mientras que los 63 diagnósticos se resumen a continuación (Tabla 51).

Diagnóstico	No de pacientes	%
Rinofaringitis Aguda	35	55
Asma	7	11
Rinofaringitis Crónica	3	4
Rinofaringitis Aguda / Otitis	3	4
Rinofaringitis Aguda / Asma	2	3
Rinofaringitis Aguda / Gingivitis	2	3
Rinofaringitis Aguda / Conjuntivitis	2	3
Rinofaringitis Aguda / Reflujo	2	3
Rinofaringitis Aguda / Colitis parasitaria	1	2
Rinofaringitis Aguda / Varicela	1	2
Laringotraqueitis Aguda	1	2
Infección por Rotavirus	1	2
Neumonía	1	2
Gripa	1	2
Asma / Sinusitis	1	2
Total	63	100

Tabla 51. En esta tabla se observa que la principal causa por la cual los pacientes asistieron a consulta fue la Rinofaringitis aguda, seguida por el Asma.

En las 90 consultas se administró un total de 283 medicamentos, incluidas todas las familias farmacológicas. (Tabla 52 y esquema 6)

Mes	Dic-03	Ene-04	Feb-04	Total
Medicamento	92	75	116	283
%	33	27	40	100

Tabla 52. Cantidad de medicamento por mes (Incluido todo tipo)

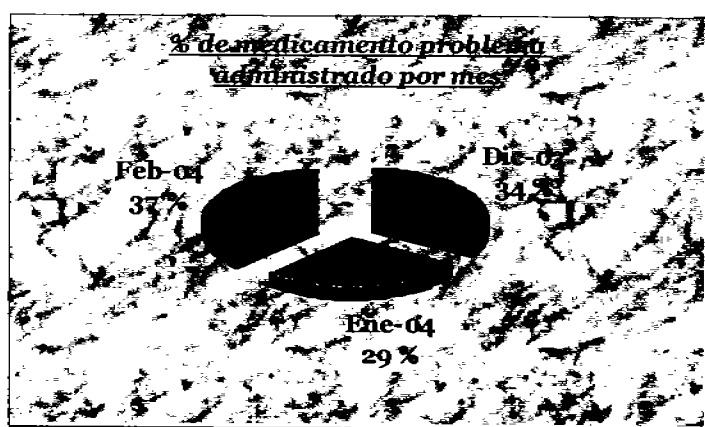


Esquema 6. Cantidad de medicamento recetado a los pacientes problema, clasificado por mes se incluye todo tipo de medicamento. Se observa que en el mes de Febrero se administro una mayor cantidad de medicamento, debido a que en este mes también se registro un incremento de niños que asistieron a consulta pediátrica por problemas respiratorios.

De estos 283 medicamentos solo 98 eran medicamentos problema, esto es antitusivos, broncodilatadores, expectorantes, mucolíticos, o bien las combinaciones de éstos que existen en el mercado. (Tabla 53 y esquema 7)

Mes	Dic-03	Ene-04	Feb-04	Total
Medicamento	33	28	37	98
%	34	29	37	100

Tabla 53. Medicamentos problema recetados por mes



Esquema 7. Cantidad porcentual de medicamentos problema (Antitusivos, expectorantes, broncodilatadores y mucolíticos), recetados por mes. En este se observa que el porcentaje no varía mucho respecto a cada mes, siendo más elevado en el mes de Febrero donde existieron mas consultas.

Los fármacos estudiados existen en el mercado como medicamentos con un solo fármaco problema (monofármacos), o bien medicamentos con uno o varios fármacos problemas solos o en combinación con otro fármaco (polifármacos). Durante el tiempo del estudio se utilizaron más los medicamentos con polifármacos. (Tabla 54 y esquema 8)

Tipo de terapia	Cantidad	%
Mono	36	37
Poli	62	63
Total	98	100

Tabla 54. Cantidad de mono y polifármacos recetados en el tiempo de estudio.



Esquema 8. Tipo de terapia de medicamentos problema, esto es si se utilizaron medicamentos con 1 o más fármacos, en la mayoría de los casos se optó por el uso de polifármacos.

Los monofármacos más utilizados fueron los mucolíticos, seguidos de los antitusivos y por último los broncodilatadores, no se administraron expectorantes como monofármacos. (Tabla 55)

Mes	Cantidad	Medicamento problema		
		Tipo de fármacos	Fármaco	Cantidad
Diciembre	9	Broncodilatadores	Teofilina	1
		Mucolíticos	Ambroxol	6
			Bromhexina	1
			Erdosteína	1
Enero	12	Antitusivos	Oxolamina	2
		Broncodilatadores	Salbutamol	1
		Mucolíticos	Ambroxol	7
			Bromhexina	2
Febrero	15	Antitusivos	Oxolamina	6
			Levodropropizina	1
		Broncodilatadores	Salbutamol	2
		Mucolíticos	Ambroxol	4
			Erdosteína	2

Tabla 55. Cantidad y tipo de monofármacos indicados por mes

De todos los medicamentos con monofármacos se utilizó en su mayoría el ambroxol seguido por la oxolamina y posteriormente por el salbutamol, bromhexina y erdoesteína, por último con solo una utilización la teofilina y la levodropropizina.(Tabla 56 y esquema 9)

Fármaco	Ambroxol	Bromhexina	Erdosteína
Cantidad	17	3	3
%	48	8	8
Levodropropizina	Oxolamina	Salbutamol	Teofilina
1	8	3	1
3	22	8	3

Tabla 56. Cantidad de monofármacos administrados



Esquema 9. Porcentaje de monofármacos recetados, donde se muestra que se utiliza principalmente el ambroxol.

Los medicamentos que contienen uno o más fármacos fueron los que más se utilizaron en el tiempo de tratamiento. Existiendo varias combinaciones. (Tabla 57)

Mes	Cantidad	Medicamento problema	
		Tipo de Fármacos	Cantidad
Diciembre	24	Antitusivo / Expectorante	5
		Broncodilatador / Antiinflamatorio esteroideo	1
		Broncodilatador / Mucolítico	11
		Expectorante / Antibacteriano	1
		Mucolítico / Antibacteriano	5
		Mucolítico / Antihistamínico	1
Enero	16	Broncodilatador / Antiinflamatorio esteroideo	2
		Broncodilatador / Mucolítico	10
		Expectorante / Antibacteriano	1
		Mucolítico / Antibacteriano	2
		Mucolítico / Antihistamínico	1
Febrero	22	Antitusivo / Expectorante / Descongestionante	1
		Antitusivo / Expectorante	1
		Broncodilatador / Antiinflamatorio esteroideo	3
		Broncodilatador / Mucolítico	11
		Expectorante / Antibacteriano	2
		Mucolítico / Antibacteriano	4

Tabla 57. Cantidad y tipo de polifármacos recetados por mes

De las combinaciones de los fármacos las más utilizadas fueron la de Broncodilatador con Mucolítico y la de Mucolítico con antibacteriano. (Tabla 58 y esquema 10)

Combinación	Cantidad	%
Antitusivo / Expectorante (A)	6	10
Antitusivo / Expectorante / Descongestionante (B)	1	2
Broncodilatador / Antiinflamatorio esteroideo (C)	6	10
Broncodilatador / Mucolítico (D)	32	51
Expectorante / Antibacteriano (E)	4	6
Mucolítico / Antibacteriano (F)	11	18
Mucolítico / Antihistamínico (G)	2	3
Total	62	100

Tabla 58. Combinaciones de fármacos problema más recetadas.

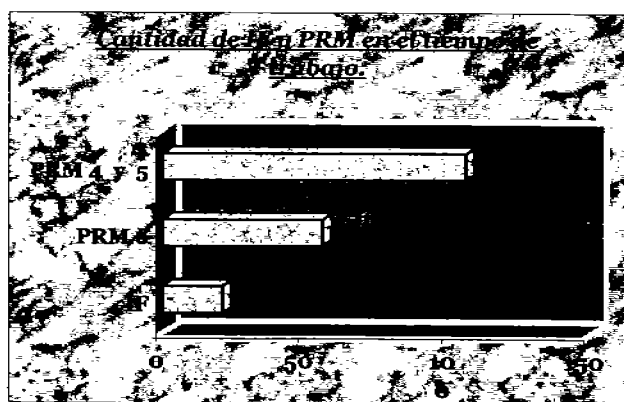


Esquema 10. Porcentaje de tipo de combinación de medicamentos problema más utilizados, donde se observa que la combinación de mayor elección es la de Broncodilatador con Mucolítico.

Durante el periodo de estudio se encontraron diversos eventos como lo fueron Interacciones Farmacológicas (IF), Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) y mala indicación de la dosis en la prescripción. En este caso usaremos la clasificación realizada por el primer Congreso de Granada de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM), ya que es a la que más nos podemos apegar, por lo tanto nos referiremos a RAM con PRM 6 y a mala indicación de la dosis con PRM 4 cuando sea menor a la necesaria, y PRM 5 cuando sea mayor a la necesaria. (Tabla 59 y esquema 11)

Evento	Total
IF	21
PRM 6	56
PRM 4 y 5	106

Tabla 59. Eventos encontrados en el tiempo de estudio.

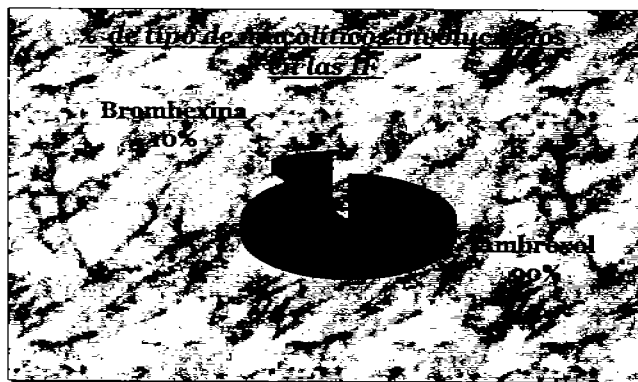


Esquema 11. Cantidad de Interacciones Farmacológicas, PRM 6 (RAM), PRM 4 (Dosis inferior a la necesaria) y PRM 5 (Dosis superior a la necesaria) que se detectaron en las recetas de los pacientes con medicamento problema.

Las Interacciones Farmacológicas que se registraron fueron en su totalidad de un Mucolítico con una antibacteriano. Los Mucolíticos involucrados fueron en su mayoría ambroxol y la bromhexina. (Tabla 60 y esquema 12)

Mucolítico	Ambroxol	Bromhexina	Total
Cantidad	19	2	21
%	90	10	100

Tabla 60. Mucolíticos involucrados en IF

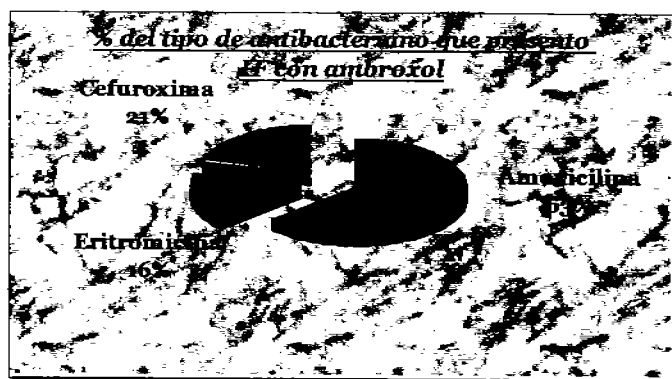


Esquema 12. Tipo de mucolíticos involucrados en las Interacciones Farmacológicas, la mayoría de las IF se presentaron entre el ambroxol y un antibacteriano.

Los antibacterianos que presentaron IF con el ambroxol fue principalmente la amoxicilina seguida por la cefuroxima y la eritromicina. La bibliografía hace mención que el Ambroxol tiene Interacciones solo con Amoxicilina, Cefuroxima, Eritromicina y Doxiciclina. (Tabla 61 y esquema 13)

Tipo de Antibacteriano	Amoxicilina	Eritromicina	Cefuroxima	Total
Cantidad	12	3	4	19
Total	63	16	21	100

Tabla 61. Antibacterianos involucrados en las Interacciones Farmacológicas con ambroxol

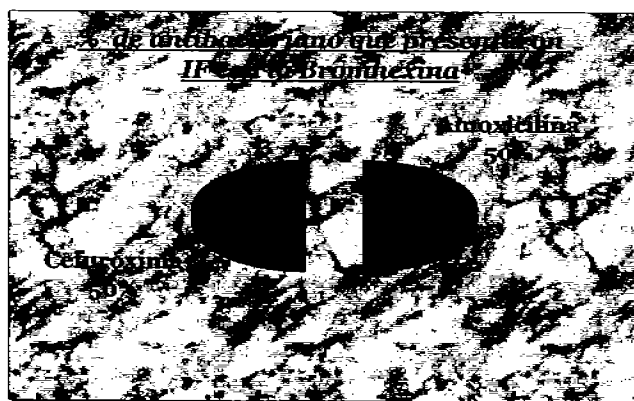


Esquema 13. Antibacterianos con los que tuvieron Interacción Farmacológica el Ambroxol. Siendo la Amoxicilina la que en mayor proporción interacciona con el ambroxol.

Los antibacterianos que presentaron IF con la Bromhexina fueron la amoxicilina y la cefuroxima, al igual que el ambroxol la bibliografía también marca IF entre la bromhexina y antibacterianos como Amoxicilina, Cefuroxima, Eritromicina y Doxiciclina. (Tabla 62 y esquema 14)

Tipo de Antibacteriano	Amoxicilina	Cefuroxima	Total
Cantidad	1	1	2
%	50	50	100

Tabla 62. Antibacterianos que presentaron IF con la bromhexina

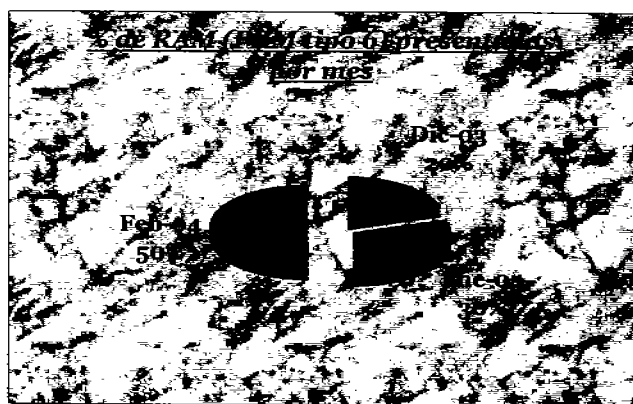


Esquema 14. Antibióticos con los que presentaron Interacción Farmacológica con la Bromhexina.

En el tiempo de estudio se observaron un total de 56 RAM (PRM 6) los cuales pueden ser atribuidos a cualquier tipo de medicamento. (Tabla 63 y esquema 15)

Mes	Dic 03	Ene 04	Feb 04	Total
Cantidad	11	17	28	56
%	20	30	50	100

Tabla 63. Cantidad de RAM (PRM 6) por mes de estudio, causadas por cualquier medicamento.

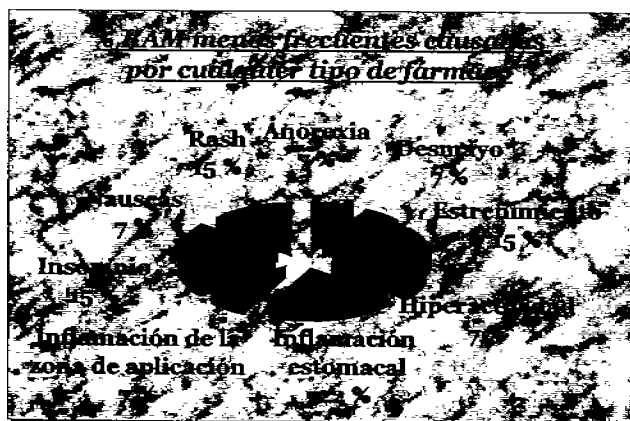


Esquema 15. Porcentaje de la frecuencia de RAM (PRM tipo 6) por mes en el tiempo de trabajo. Siendo la mayor presencia en el mes de Febrero, que fue cuando más se administraron medicamentos.

Las RAM menos frecuentes causadas por cualquier fármaco incluido los problema fueron principalmente anorexia, desmayo, hiperactividad, rash cutáneo y náuseas. (Tabla 64 y esquema 16)

Tipo de RAM	Cantidad de veces que se presentó	%
Anorexia	1	7
Desmayo	1	7
Estreñimiento	2	15
Hiperactividad	1	7
Inflamación estomacal	3	22
Inflamación en la zona de aplicación	1	7
Insomnio	2	15
Náuseas	1	7
Rash cutáneo	2	15
Total	14	100

Tabla 64. RAM menos frecuentes registradas en el periodo de estudios que son asociadas a cualquier fármaco



Esquema 16. RAM (PRM tipo 6) menos frecuentes presentadas en los pacientes estudiados.

Las RAM más frecuentes registradas por cualquier tipo de fármaco fueron de tipo gastrointestinal como la diarrea y dolor de estómago. (Tabla 65 y esquema 17)

Tipo de RAM	Cantidad de veces que se presentó	%
Cefalea	6	14
Cólicos	4	10
Diarrea	11	26
Dolor de estomago	9	21
Inquietud	4	10
Sueño	8	19
Total	42	100

Tabla 65. RAM más frecuentes provocadas por cualquier fármaco



Esquema 17. RAM más frecuentes presentadas en los pacientes estudiados, causadas por cualquier fármaco.

36 de las 56 RAM (PRM 6) se dieron en niños, mientras que solo 20 se dio en niñas. (Tabla 66 y esquema 18)

Sexo	Masculino	Femenino	Total
Cantidad de RAM	36	20	56
%	64	36	100

Tabla 66. Sexo de los pacientes en los que se registraron RAM

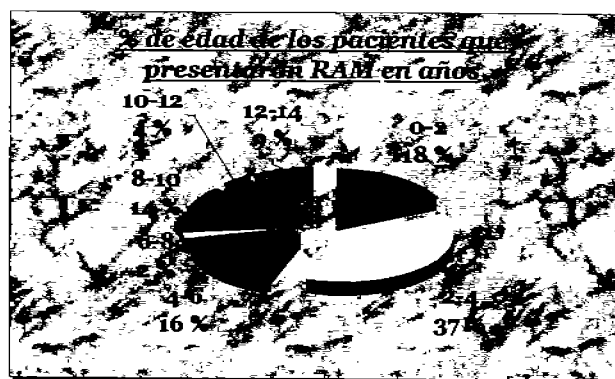


Esquema 18. Porcentaje del sexo de los pacientes que presentaron RAM, Se presentaron en mayor proporción en pacientes del sexo masculino que en pacientes del sexo femenino.

De las 56 RAM (PRM 6), la mayoría se dio en niños de 2 a 4 años, seguido por los niños de menos de 1 año a 2 años. (Tabla 67 y esquema 19)

Edad (años)	Frecuencia	%
0-2	10	18
2-4	21	37
4-6	9	16
6-8	1	2
8-10	8	14
10-12	2	4
12-14	5	9
Total	56	100

Tabla 67. Grupos de edades de los pacientes que se incluyeron en el estudio

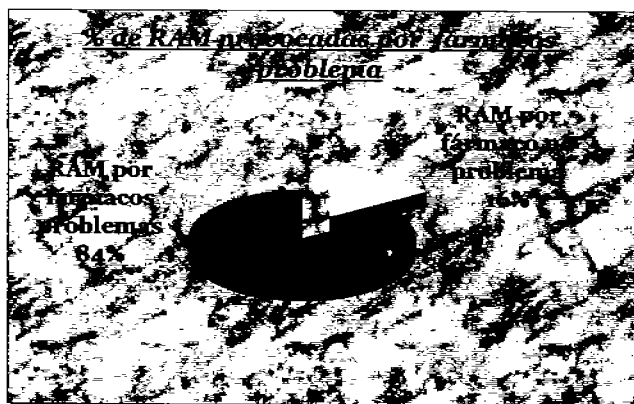


Esquema 19. Porcentaje de la edad de los pacientes estudiados, observándose que la mayoría de las RAM se presentó en el grupo de pacientes que tenían de entre 2 a 4 años.

De las 56 RAM, 47 de ellas se pueden atribuir a algún fármaco problema, esto es que el paciente presentó una RAM que esta registrada ya sea para un Antitusivo, broncodilatador, expectorante, Mucolítico, ya sean como mono o polifármacos.(Tabla 68 y esquema 20)

RAM	RAM provocadas por Fármacos no problema	RAM provocadas por Fármacos problema	Total
Frecuencia	9	47	56
%	16	84	100

Tabla 68. Cantidad de RAM que se pueden atribuir a un fármaco problema.



Esquema 20. Porcentaje de RAM provocadas por fármacos problema

Los fármacos problema que en su mayoría se les atribuye alguna RAM fueron el ambroxol y su combinación con salbutamol. (Tabla 69 y esquema 21)

Fármaco	Ambroxol (A)	Ambroxol / Cefalexina (B)	Ambroxol / Clenbuterol (C)	Ambroxol / Salbutamol (D)	Bromhexina/ Amoxicilina (E)
Frecuencia de RAM	11	6	4	8	5
%	22	13	9	17	11
Fármaco	Guaifenesina / oxolamina (F)	Guaifenesina / pseudofedrina / dextrometorfano (G)	Oxolamina (H)	Salbutamol (I)	Salmeterol / Fluticasona (J)
Frecuencia de RAM	5	2	4	1	1
%	11	4	9	2	2

Tabla 69. Fármacos problema a los que se les atribuyen RAM

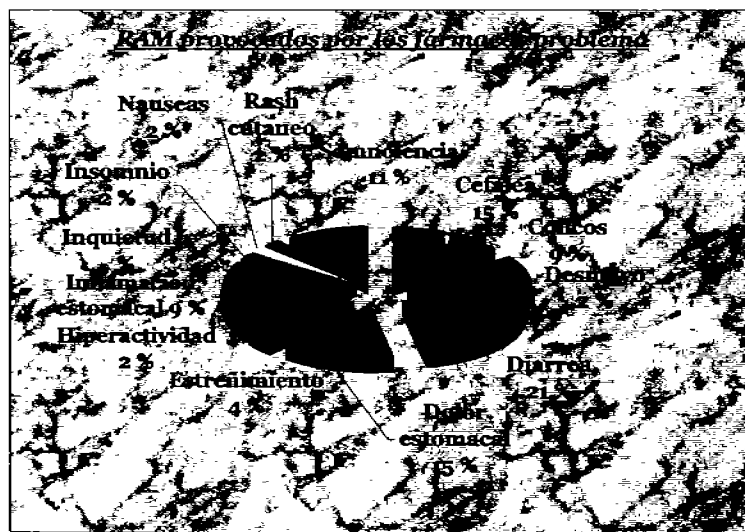


Esquema 21. Porcentaje de los fármacos problemas a los cuales se les asocian RAM, en este grafico se observa que la mayoría de las RAM son asociables al Ambroxol.

Las principales RAM atribuibles a los fármacos problema son las de tipo gastrointestinal como diarrea, dolor estomacal. (Tabla 70 y esquema 22)

RAM	Frecuencia	%
Cefalea	7	15
Cólicos	4	9
Desmayo	1	2
Diarrea	10	21
Dolor Estomacal	7	15
Estreñimiento	2	4
Hiperactividad	1	2
Inflamación Estomacal	4	9
Inquietud	3	6
Insomnio	1	2
Náuseas	1	2
Rash Cutáneo	1	2
Somnolencia	5	11
Total	47	100

Tabla 70. RAM atribuibles a fármacos problema

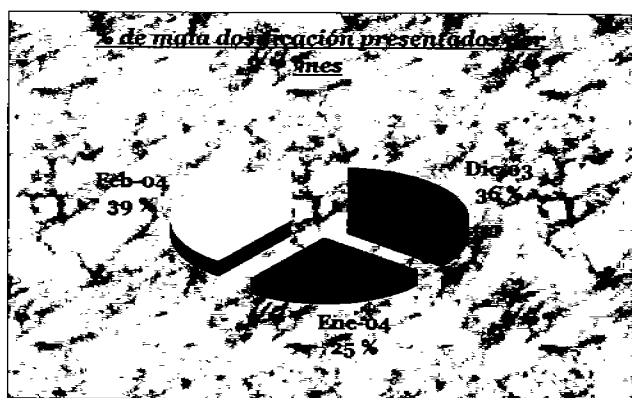


Esquema 22. Porcentaje de RAM provocadas por fármaco problema

En el estudio se encontraron casos en los que se indicaban dosis menores (PRM tipo 4) o superiores (PRM tipo 5) de las que el paciente requería. (Tabla 71 y esquema 23)

Mes	Dic 03	Ene 04	Feb 04	Total
Cantidad	38	26	42	106
%	36	25	39	100

Tabla 71. Dosificaciones menores y superiores registradas por mes de trabajo.

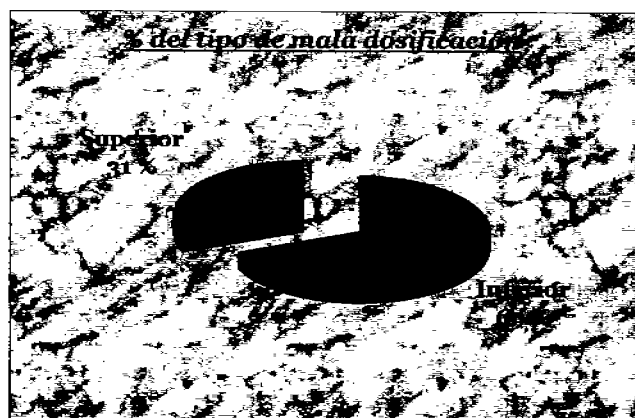


Esquema 23. Porcentajes de Dosis inferiores y superiores por mes. En donde se muestra que una gran cantidad de veces la dosis indicadas no eran las correctas.

De 106 problemas de dosificación 73 fueron por indicar una cantidad de medicamento menor a la que requería el paciente. (Tabla 72 y esquema 24)

Tipo de dosificación	Dosis inferior (PRM 4)	Dosis superior (PRM 5)	Total
Cantidad	73	33	106
%	69	31	100

Tabla 72.Cantidad de dosificaciones inferiores y superiores registradas.



Esquema 24. Frecuencia de dosificaciones inferiores y superiores a las necesarias. La mayoría de las veces se incurrió en una subdosis,

De todos los casos de mala dosificación un 41 % de ellos se dio en algún medicamento problema, obteniendo un total de 42 malas dosificaciones en fármacos problema. (Tabla 73 y esquema 25)

Tipo de Fármacos	Fármacos no problema	Fármacos problema	Total
Frecuencia	64	42	106
%	59	41	100

Tabla 73. Cantidad de fármacos problema con mala dosificación

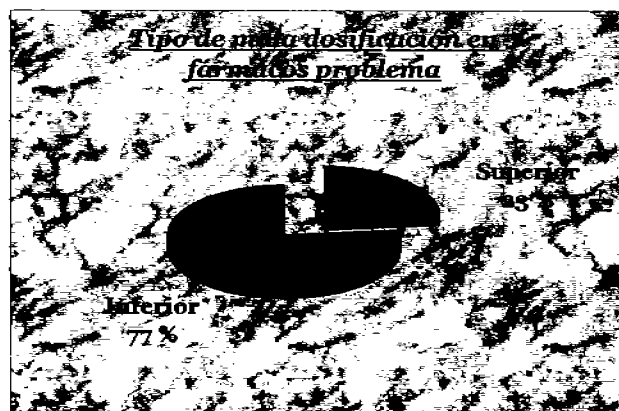


Esquema 25. Porcentaje de mala dosificación en fármacos problema

De las 42 malas dosificaciones en fármacos problema 32 de ellos fue una dosificación menor y 10 una mayor. (Tabla 74 y esquema 26)

Tipo de dosificaciones	Superior	Inferior	Total
Frecuencia	10	32	42
%	23	77	100

Tabla 74. Cantidad de dosificación superior e inferior en fármacos problema



Esquema 26. Porcentaje de mala dosificación superior e inferior en fármacos problema.

El 30 % de los fármacos problema en los que se indicó erróneamente la dosis fue el ambroxol, seguido por su combinación con salbutamol. (Tabla 75 y esquema 27)

Fármaco	Total	%
Ambroxol	12	30
Ambroxol / Clenbuterol	1	2
Ambroxol / Loratadina	1	2
Ambroxol / Salbutamol	8	19
Bromhexina	2	5
Bromhexina / Amoxicilina	5	12
Erdosteína	1	2
Guaifenesina / Oxolamina	5	12
Levodropropizina	1	2
Oxolamina	5	12
Teofilina	1	2
Total	42	100

Tabla 75. Fármacos problema en los que se indicó mal la dosis



Esquema 27. Porcentaje de los fármacos problema en los que se indicó mal la dosis

De los medicamentos estudiados, los cuales se administraron en una cantidad superior la mayoría fueron el ambroxol y la bromhexina. (Tabla 76 y esquema 28)

Fármaco	Dosis superior	%
Ambroxol	3	30
Ambroxol / Clenbuterol	1	10
Ambroxol / Loratadina	1	10
Bromhexina	2	20
Bromhexina / Amoxicilina	1	10
Erdosteína	1	10
Teofilina	1	10
Total	10	100

Tabla 76. Medicamentos problema en los que se administro una dosis superior a la necesaria

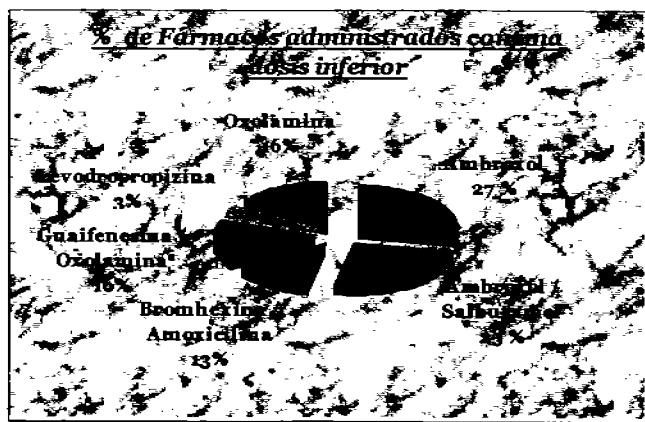


Esquema 28. Porcentaje de los fármacos que se indicó una dosis superior

Mientras que de los medicamentos estudiados a los que se indicó una dosis menor encontramos al ambroxol y su combinación con el salbutamol. (Tabla 77 y esquema 29)

Fármaco	Dosis inferior	%
Ambroxol	9	27
Ambroxol / Salbutamol	8	25
Bromhexina / Amoxicilina	4	13
Guaifenesina / Oxolamina	5	16
Levodropropizina	1	3
Oxolamina	5	16
Total	32	100

Tabla 77. Fármacos problemas en los que se indicó una dosis menor a la necesaria

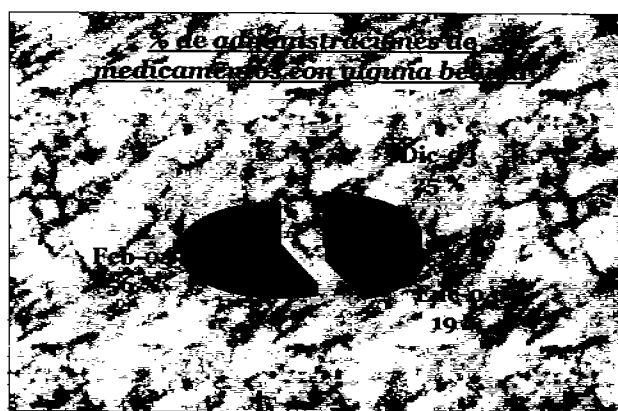


Esquema 29. Porcentaje de los fármacos problema indicados con una dosis menor a la necesaria

Se encontraron casos en donde la persona encargada del paciente refería que para quitar el mal sabor del medicamento le daban al paciente bebidas, en total 16 madres de pacientes reportaron este hecho. (Tabla 78 y esquema 30)

Mes	Dic 03	Ene 04	Feb 04	Total
Cantidad	4	3	9	16
%	25	19	56	100

Tabla 78. Administración del medicamento junto con alguna bebida

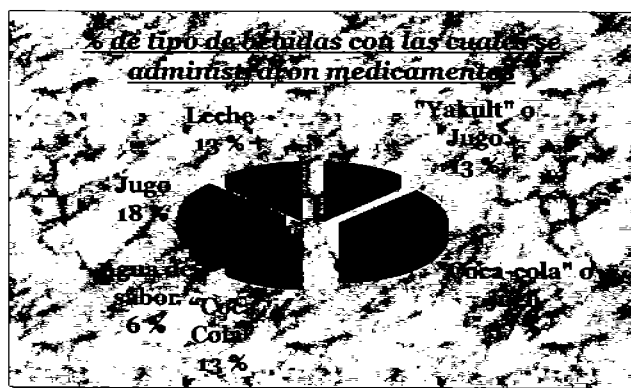


Esquema 30. Porcentajes de la administración de medicamentos con alguna bebida.

Las bebidas que más mencionaron fueron la "Coca cola" o Jugo. (Tabla 79 y esquema 31)

Bebida	"Yakult" o Jugo	"Coca Cola" o Jugo	"Coca Cola"	Agua de sabor	Jugo	Leche	Total
Menciones	2	6	2	1	3	2	16
%	13	37	13	6	18	13	100

Tabla 79. Bebidas que se administraron junto al medicamento



Esquema 31. Bebidas con las que se administro el tratamiento

Durante el tiempo de estudio se observaron que en diferentes ocasiones el médico recetó más de un medicamento con el mismo mecanismo de acción e incluso dos medicamentos que contenían el mismo fármaco. (Tabla 80)

Tabla 80. Duplicidad de fármacos iguales o con mismo mecanismo de acción

Medicamentos recetados	Observaciones
Salbutamol / Ambroxol Teofilina Salmeterol / Fluticasona	Administración de tres Broncodilatadores (Salbutamol, Teofilina y Salmeterol). Salbutamol y salmeterol son agonistas selectivos de receptores adrenérgicos β_2. Teofilina es una metilxantina que relaja directamente la musculatura lisa de los bronquios y de los vasos pulmonares; por tanto, actúa principalmente como broncodilatador y relajante del músculo liso. El mecanismo de acción no se ha establecido.
Salbutamol Salmeterol / Fluticasona	Administración de dos Broncodilatadores (Salbutamol y Salmeterol) Salbutamol y salmeterol son agonistas selectivos de receptores adrenérgicos β_2.
Salbutamol / Ambroxol Salbutamol	Administración de dos medicamentos con el mismo fármaco. La dosis del Aeroflux fue 5 ml c/ 8 horas por 5 días y posteriormente 3.5 ml c/12 horas hasta completar 10 días, mientras que el Ventolin se indicó 1 disparo c/6 horas por cada 4 días, por lo que la cantidad que de Salbutamol que se le administro fue de: 5 ml cada 8 horas por lo que al día se administraron 15 ml de aeroflux lo que equivale a 6 mg de Salbutamol y 1 disparo de Ventolin que equivale a 100 mcg. El rango de Salbutamol que le corresponde a la niña es: 9.24 a 18.48 mg al día por lo que no se cubrió la necesidad de fármaco.
Salbutamol / Ambroxol Guaifenesina / Oxolamina	En este caso se administraron dos Mucolíticos los cuales son Ambroxol y la Guaifenesina. Ambroxol es un agente mucolítico utilizado en el tratamiento de trastornos respiratorios asociados con moco viscoso o en exceso, que alteran las propiedades reológicas del moco bronquial. Estimula los movimientos mucociliares e incrementa la síntesis y secreción de líquido surfactante por los macrófagos alveolares. La Guaifenesina tiene la propiedad de modificar el moco y la viscosidad del fluido del tracto respiratorio facilitando su expectoración y eliminación, lo que da por resultado una tos productiva.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En las 90 consultas que se consideraron para este estudio, se tuvo un total de 60 pacientes de los cuales 32 pertenecían al sexo masculino y por consiguiente 28 al sexo femenino, esto nos indica que hubo casos en los cuales los pacientes tuvieron que asistir en mas de una ocasión a consulta durante el periodo en que se llevo a cabo el estudio (3 meses), siendo los pacientes del sexo masculino quienes asistieron a mas consultas (hasta 5), mientras que la mayoría de los pacientes del sexo femenino solo asisto una vez y siendo el número máximo de asistencia 3 consultas, lo cual no habla de que los pacientes del sexo femenino respondieron mejor al tratamiento, o bien que los pacientes del sexo masculino son mas susceptibles a enfermedades del tracto respiratorio, pudiendo ser a que su sistema inmune esta menos desarrollado.

La edad en la que oscilaba la mitad de los pacientes era de entre 0 y 4 años, siendo más recurrentes los pacientes de entre 2 a 4 años. La tos como síntoma de enfermedades respiratorias es de suma importancia ya que tan solo con la presencia de ésta, podemos identificar en un 80% la etiología del padecimiento, además de que ésta puede estar asociada hasta en un 75% a un solo padecimiento. En los pacientes pediátricos hasta el 75 % de los recién nacidos no pueden toser, siendo hasta el primer mes de vida que el 90% de los pacientes ya puede toser, esto es importante mencionarlo ya que sabemos que durante la infancia se tiene contacto con muchos microorganismos que pueden provocar alguna enfermedad además de que el sistema inmunológico no está lo suficientemente desarrollado, por lo que es muy posible que el recién nacido esté cursando por alguna enfermedad de vías aéreas y no sé este considerando ya que no hay presencia de tos. (43)

Al evaluar los diagnósticos por los cuales los pacientes eran llevados a consulta, se pudo establecer que solo en el 70 % de las recetas contenía esta información, siendo en su mayoría la rinofaringitis aguda. Es importante que los

profesionales sanitarios reciban información continua sobre los procedimientos seguros en el manejo de los medicamentos así como sobre los riesgos ya conocidos que se pueden producir o sobre aquellos que pueden emerger, para que así se pueda dar inicio a una buena Farmacovigilancia. Pero también es importante que exista un compromiso por parte de ellos, para así poder identificar y notificar las RAM, y esto da inicio desde una buena consulta y una buena realización de la documentación. (23)

De todos los medicamentos recetados a los pacientes que se incluyeron en el estudio una tercera parte de ellos fueron antitusivos, expectorantes, broncodilatadores o mucolíticos, o sus combinaciones. Ya que la tos puede servir a una variedad de manifestaciones y ser un mecanismo fisiológico útil, el tratamiento debe de variar de acuerdo a sobre cuales manifestaciones deseamos actuar. Están aquellas manifestaciones que sirven como un indicador de una enfermedad de base y otras como mecanismos de defensa. La terapia antitusiva esta indicada cuando la tos no cumple una función útil, y nos está anunciando una real complicación. En algunas ocasiones la tos es eliminada cuando se trata la enfermedad de base, o cuando se actúa sobre los mecanismos fisiopatológicos productores de la tos. En otros casos la terapia no es específica y actúa directamente sobre los síntomas más que sobre la etiología de base, en general ayuda más a su control más que su eliminación. (16)

De todos los medicamentos problema el 62 % se trataba de polifármacos esto es que el medicamento contenía mas de un fármaco, lo cual puede ser debido a que en pacientes pediátricos es difícil el administrar una gran cantidad de medicamentos, lo que se nos facilita al administrar una medicamento que contenga los fármacos necesarios para el padecimiento, pero también es necesario el considerar que la clínica se sostiene de donaciones por lo tanto un incremento en el numero de algún medicamento recetado podría ser a causa de que en ese momento en la clínica se contaba con una gran cantidad de esos medicamentos, o bien que los médicos caen en un círculo vicioso en cuanto a la

medicación de ciertos padecimientos. Mientras que los medicamentos con monofármacos los más utilizados fueron los mucolíticos siendo el ambroxol el más ocupado (48%), seguido por los antitusivos en este caso la oxolamina fue la más recetada por ultimo los broncodilatadores, no se administraron expectorantes. Mientras que los polifármacos la combinación más recetada fue la que incluía a un mucolítico con un broncodilatador (Ambroxol/salbutamol) seguido por la combinación de mucolítico con antimicrobiano.

Las Interacciones que se reportaron fueron entre un mucolítico y un antimicrobiano, siendo la mayoría entre el ambroxol y la amoxicilina, esta interacción es de tipo benéfica ya que al administrarlos juntos se incrementa la cantidad de antimicrobiano en tejido pulmonar, es importante el resaltar que en el mercado existen 6 presentaciones de ambroxol con algún antimicrobiano y 11 de bromhexina con algún antimicrobiano, por lo que esta interacción es de uso común para tratar los problemas de vías respiratorias altas.(42)

Durante el tiempo de estudio se registraron un total de 56 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) siendo las menos comunes la anorexia, desmayo, náuseas entre otras y las más comunes la diarrea, dolor de estomago, sueño. En realidad, no existen manifestaciones clínicas que caractericen y definan a las RAM; sin embargo, existen ciertas manifestaciones que se presentan frecuentemente asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. Las siguientes son las manifestaciones clínicas más comúnmente relacionadas con RAM: Depresión de la medula ósea, sangramiento, efectos en el SNC, reacciones alérgicas y cutáneas, efectos metabólicos, efectos cardíacos, efectos gastrointestinales, efectos renales y efectos respiratorios. (6)

De todas estas RAM reportadas el 64% de ellas se presento en pacientes varones mientras que las mujeres presentaron solo el 36%, debemos de tener en cuenta de que los pacientes de sexo masculino asistieron mas veces a consulta por lo que hubo una mayor indicación de medicamentos, lo cual pudo influir ya que

se pudieron provocar mas RAM, mientras que el 37% de todas ellas se presento en pacientes de entre los 2 y 4 años, seguidos con el 18 % los niños de entre 0 y 2 años y el 16% de los niños de los 4 y 6 años. En los pacientes pediátricos sus sistemas enzimáticos no han madurado, la barrera hematoencefalica presenta una mayor permeabilidad facilitando un acceso de los fármacos a SNC y el sistema renal no esta completamente maduro lo cual puede dar una mayor susceptibilidad y provocar RAM. (6)

De todas las RAM reportadas 47 de ellas podrían ser atribuidas a los medicamentos problema siendo las mas reportadas de tipo gastrointestinal (diarrea, inflamación estomacal, cólicos) y del sistema nervioso (cefalea, somnolencia) pero también es importante el señalar que estas son las principales RAM provocadas por cualquier medicamento, por lo que no se tiene una certeza de que los medicamentos que las causaron hayan sido los problema. Los medicamentos problema a los que se les atribuyen más RAM fueron el Ambroxol seguido por su combinación con el Salbutamol, Cefalexina y Clenbuterol. Es importante el señalar que por lo regular se administraban a lo pacientes antibacterianos. Hay dos factores fundamentales que determinan la frecuencia de RAM que se asocia con un grupo farmacológico dado, en primer lugar, la toxicidad intrínseca del mismo y, en segundo lugar, la frecuencia de su utilización. Así, en el listado que se muestra (tomado de Holland y Degruy, 1997), se observa que los antibacterianos, que son muy utilizados ocupan el primer lugar, mientras que los quimioterapéuticos, menos usados pero muy tóxicos, ocupan el segundo. (6)

De los 283 medicamentos recetados a los pacientes en el tiempo de estudios 106 de ellos tuvieron una mala dosificación siendo el problema principalmente que se administro una cantidad menor a la que necesitaba el paciente (73 de 106). De las 106 malas dosificaciones 42 de ellas se llevaron a cabo en medicamentos problema donde prevaleció la subdosis (77%). El 30% de los medicamentos problema mal dosificados (ya sea una dosificación superior o inferior) fue el ambroxol, seguido con su combinación con el salbutamol. De los

medicamentos problema a los que se indicó una cantidad superior estuvo el ambroxol y la bromhexina, mientras que los que se indicaron en una cantidad menor tenemos al mismo ambroxol y su combinación con salbutamol. Debido a las diferencias entre la farmacocinética entre lactantes y niños, la reducción lineal simple en la dosis para adultos en pocas ocasiones es adecuada para lograr una dosis pediátrica segura y eficaz. La información sobre las dosis pediátricas más confiables suele ser la que proporcionan los fabricantes en el inserto del paquete. Sin embargo dicha información no está disponible en la mayoría de los productos. La FDA ha propuesto a los productores que sean más explícitos sobre la evaluación de sus nuevos productos destinados a lactantes y niños. En ausencia de recomendaciones pediátricas explícitas acerca de las dosis, puede hacerse, una aproximación por cualquiera de varios métodos basados en la edad, peso o área de la superficie. Estas reglas no son precisas y no deben de utilizarse si el fabricante proporciona una dosis pediátrica. La mayoría de los medicamentos aprobados para su uso en niños tienen dosis pediátricas recomendadas, por lo general establecidas en miligramos por kilogramo o por libra. Sin embargo muchos fármacos en los formularios comunes, no están específicamente aprobados todavía en niños. Esto se debe a la falta de interés por los fabricantes, ya que el mercado pediátrico es relativamente pequeño. (28)

De todas las madres de familia encuestadas 16 de ellas informaron que a los niños les daban inmediatamente después de los medicamentos alguna bebidas entre las cuales se encontraban el Yakult, "Coca Cola", jugo, leche entre otras, es importante el recordar que se pueden originar interacciones por modificación de pH gastrointestinal, ya que si se administran medicamentos que puedan sufrir degradación del medicamento durante su paso por el estomago. Estas modificaciones en el pH del estomago se pueden dar por dos causas la primera de ellas es la presencia de alimento en el estomago y la segunda que en este caso es de nuestro interés es debido a la presencia de bebidas refrescantes y zumos cuyos valores de pH varían entre 2 y 4. Es importante recalcar que esta interacción solo se produce si hay una disgregación del fármaco en una de estas

bebidas, para facilitar su ingestión o incluso para enmascarar su sabor, además, el cambio de pH puede producir variación en el grado de disolución que afectaran a la biodisponibilidad de fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estomago. (31)

Durante el tiempo de estudio se observo en varias ocasiones la dosificación de más de un medicamento que contenían fármacos del mismo tipo, esto es la administración de 2 o 3 broncodilatadores o mucolíticos en una sola receta o incluso la administración de dos medicamentos que contenían el mismo fármaco solo que con diferente presentación farmacéutica. Al administrar 2 medicamentos con fármacos que actúan al mismo nivel se busca tener el efecto con mayor velocidad, esto es en el caso de la administración de más de un broncodilatador es tener una broncodilatación, en este caso a tres pacientes se les administro conjuntamente 2 fármacos con el mismo mecanismo de acción, por lo que es necesario el valorar que tan importante es provocar la dilatación, si es algo imprescindible se buscaran medicamentos que nos ayuden, pero que sobretodo que tengan diferente mecanismo de acción ya que al administrar varios con el mismo mecanismo lo que se va a provocar es que con tan solo la dosis terapéutica de uno de ellos se saturaran los receptores (en el caso de los broncodilatadores los β_2) dejando libre y en circulación al otro fármaco lo cual puede ocasionar una mayor cantidad de RAM o incluso actuar en los receptores β_2 situados en otros órganos diferentes al blanco.

En el caso de la administración conjunta de dos mucolíticos ambos tienen el mismo efecto y mecanismo de acción por lo que no es necesaria la administración de ambos, en este caso si se tiene la oportunidad de elegir uno de los dos se usara aquel que nos brinde el efecto terapéutico con menos RAM.

Al administrar dos medicamentos, los cuales contienen el mismo fármaco solo difiere la presentación farmacéutica, lo que se busca es tener un efecto terapéutico inmediato y proporcionar el medicamento para tener un mantenimiento

del efecto, es importante el evitar una dosis excesiva para no ocasionar en el paciente la presencia de RAM. En este caso en particular observamos que la dosis del jarabe era menor a la que requería el paciente.

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en la investigación podemos señalar que se encontró una frecuencia alta en la presencia de RAM en los pacientes a los cuales se les indica fármacos que actúan a nivel del tracto respiratorio, pero las cuales no se pueden delimitar solamente a los fármacos problema, ya que las RAM registradas se podían atribuir a cualquier fármaco ya fueran fármaco problema o no. Las cuales se presentaron mas en pacientes del sexo masculino y en aquellos que se encontraban entre los 2 y 4 años de edad.

Además de obtener los datos para cumplir nuestro objetivo, nuestra investigación arrojó otros resultados:

El sexo masculino fue el que más asistió a consulta, además de que fue mas recurrente a repetir la visita al médico, mientras que las del sexo femenino, acudieron en menor cantidad y fue menor la visita recurrente, la edad de los pacientes que mas acudieron a consulta fue de entre 0 y 4 años.

A la mayoría de los pacientes se les diagnostico Rinofaringitis aguda.

Los fármacos problema ocuparon solo la tercera parte del total de los medicamentos indicados en el tiempo de estudio. De los cuales el 62 % eran polifarmacos.

Se encontraron Interacciones Farmacológicas (de tipo benéfico), las cuales se presentaron entre el ambroxol o la bromhexina y antimicrobianos.

Existió una mala dosificación por parte de los médicos ya que en la mayoría de los casos se indicó una cantidad menor a la que se necesitaba para ejercer el efecto terapéutico. Además de que en varias ocasiones se recetaron a un mismo

paciente medicamentos con fármacos del mismo tipo o incluso la administración de dos medicamentos con el mismo fármaco.

Se reportaron casos en los cuales la administración de los medicamentos fue en forma conjunta con algún líquido (Jugo, Leche) que podía alterar la absorción del medicamento.

Es importante el señalar que estos estudios son de suma importancia ya en México es muy pobre su existencia, además de que en muchas veces nos delimitamos a solo realizar investigaciones sobre efectividad de algún grupo farmacológico sin tomar en cuenta poblaciones especiales, como en este caso.

ANEXO 1 39

FORMATO PARA REPORTAR LAS RAM DE LA SECRETARIA DE SALUD



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LER, VEJA E POSSIBILIDADE LEVANTANDO-SE O INSTRUCTIVO, RESUMO O ALUNO

SSA-13-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

REPORT OF THE NATIONAL BOARD OF CHURCHES

SOMMARIO DELL'OPERA NELLA SCELTA

No DE NOTIFICACION (Sub-estadio)	FECHA:
	1 1 8 1

1. DATOS DEL PACIENTE

[illegible]

2. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la recolección			Descripción del/los evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año			
				☐ Reaparecido sin secuela ☐ Reaparecido con secuela ☐ No reaparecido ☐ Muerto - debido a la reacción adversa ☐ Muerto - el término puede haber coexistido ☐ Muerto - no relacionado si existiera ☐ No se sabe	

3. INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Identificación Clínica		Desempeño Clínico		Laboratorio Predefinido			
Número de Lota		Fecha de Caducidad		Dosis			
Uso de Administración		Fecha de la Administración			Motivo de Prescripción		
		Meses					
		DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO
¿Se retiró el medicamento sospechoso? ☐ SI ☐ No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? ☐ SI ☐ No ☐ No se sabe ¿Se eliminó la dosis? ☐ SI ¿A Cuánto? ☐ No				¿Se cambió la Farmacoterapia? ☐ SI ¿A cuál? ☐ No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? ☐ SI ☐ No ☐ No se sabe Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción? ☐ SI ☐ No ☐ No se sabe			

4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

[illegible][illegible]

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL	
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional	
TELÉFONO:		TELÉFONO:	
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____		¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ☐ SI ☐ No	
Origen y tipo del informe ☐ Inicial ☐ Seguimiento ☐ Estudio ☐ Litografía ☐ Profesional de la salud ☐ Paciente ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: ☐ Inicial ☐ Seguimiento Origen: ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria	

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ATRIBUCIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021

INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES EXCLUSIVAMENTE CONFIDENCIAL)

ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
CAJUS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F., CP. 11588, TEL. Y FAX 363-48-70 E-mail:spafarma@spafarma.com.mx

- 1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO
 - a) **INDICIALES DEL PACIENTE.** Indicar los iniciales correspondientes al nombre del paciente.
 - b) **FECHA DE MANEJO.** Indicar año, mes y día en que ocurrió el paciente.
 - c) **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de manifestaciones complejas indicar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregar la edad de la madre.
 - d) **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
 - e) **ESTADUAL.** Indicar la localidad del paciente en col.
 - f) **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.
- 2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:
 - a) **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
 - b) **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presunto que causó la manifestación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no deseado hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de indicar de manifestaciones complejas, precisar el momento del embarazo en que ocurrió el evento. Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe considerarse como una reacción adversa.
 - c) **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.
- 3.- INFORMACION DE LOS MEDICAMENTOS SOSPECHADOS
 - a) Señalar en primer término al fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación comercial, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señalar la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de discontinuación de la misma. Indicar el motivo de la suspensión.
 - b) **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si discontinuó la recepción al suspender la manifestación y/o si suspendió la recepción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.
- 4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:
 - a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.
- 5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA
 - a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son: diagnósticos, alergias, embarazo.
- 6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION
 - a) Para laboratorios productores:
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio realice directamente y deberá ser en un período no mayor de 14 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de consultar una respuesta si fuera necesario.
 - b) **Notificador inicial**
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de consultar una respuesta si fuera necesario.
NOTA: Tiempo de envío: Evitar envío de Estados Unidos a considerar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no parte de Estados Unidos al final del correo.
Informe expedientes serie, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Informe expedientes evento no serie, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNION DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

ANEXO 2. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO

Nombre:
 Fecha de nacimiento: Sexo:
 Edad: Peso:
 Nombre de la Madre:
 Teléfono: No expediente:
 Alergias:
 Diagnóstico primario:
 Diagnóstico secundario:
 Comentarios:

Registro de la medicación

Fecha	Medicamento prescrito	Principio activo	Presentación	Indicaciones

Conclusiones:

ANEXO 3

ENTREVISTAS REALIZADAS

A) A los tres días de iniciado el tratamiento

- 1.- ¿Ha iniciado todo el tratamiento que le indicó el médico?
- 2.- En caso de no ser así, ¿Qué medicamentos no ha tomado aun el paciente?
- 3.- ¿Con que frecuencia termina los tratamientos que le receta el medico?
- 4.- ¿Ha observado algún mejoramiento del paciente?
- 5.- ¿Ha observado algún síntoma de malestar en el paciente a partir de la administración del medicamento?
- 6.- ¿Qué síntoma?
- 7.- ¿Acudió al médico para comunicarle la aparición del síntoma?
- 8.- ¿Le recetó algún otro medicamento?
- 9.- ¿Normalmente cuando administra algún medicamento le da al niño alguna bebida para quitarle el mal sabor del medicamento, o bien para poder tragárselo?
- 10.- ¿Administra los medicamentos junto con las comidas?
- 11.- ¿Actualmente le ha dado algún medicamento que no le receto el médico, como vitaminas o productos herbolarios?

B) A los tres días de haber terminado el tratamiento

- 1.- ¿Terminó el tratamiento indicado?
- 2.- En caso de no ser así, ¿Qué medicamentos suspendió y porque?
- 3.- ¿Notó la mejoría al terminar el medicamento?
- 4.- ¿Observó algún síntoma de malestar en el paciente durante el tiempo de la administración del medicamento?
- 5.- ¿Qué síntoma?
- 6.- ¿Acudió al medico para comunicarle la aparición del síntoma?
- 7.- ¿Le recetó algún otro medicamento?
- 8.- ¿Inicio la administración de algún medicamento que no le receto el medico, como vitaminas o productos herbolarios?

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Manual Clínico de Farmacología Clínica. Mario Acosta Mejía. JGH Editores. México 2000
- 2.-Farmacia. Gennaro R. Alfonso. 1ª reimpresión a 19ª Ed. Editorial Medico Panamericana. Buenos Aires 1999.
- 3.-Farmacología Humana. Flores Jesús. 19ª reimpresión de la 3ª Ed. Editorial Masson. España 2001.
- 4.-Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. OMS. The UMC www.who-umc.org/pdfs/guidelinesspa.pdf
- 5.- <http://www.aids.gov.br/gcth/Farmacovigilancia.htm>
- 6.-<http://www.geocities.com/CollegePark/Residence/8781/ram.htm>
- 7.-<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.resumen?pidet=13026201>
- 8.-med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap4_pediatic.pdf
- 9.-Farmacología básica y clínica. Bertram G. Katzung. 8ª Ed. Manual Moderno. México 2002
- 10.-Fisiología médica. William F. Ganong. 18ª Ed. Manual Moderno. México 2002
- 11.-Fisiología. Linda S. Costanzo. McGraw-Hill Interamericana. México 1999
- 12.- http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar
- 13.-Compendio de farmacología. Manuel Litter. 4ª ed. Librería el ateneo, Argentina 1998
- 14.-Comisión interinstitucional del cuadro básico de insumo del sector salud. Consejo de salubridad general. Secretaría de salud, IMSS, ISSSTE, DIF.
- 15.-Las Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman Gilman Alfred, 6ª Ed. Editorial Medica Panamericana, México 1981.
- 16.-Guía profesional de medicamentos, Manual de consulta para Médicos, Odontólogos , Farmacéuticos y quienes prescriban, administren o tomen medicamentos. QFB Maria Rosario Carsolio Pacheco. Traducción de la 2ª Ed. El manual moderno. México 1984.
- 17.-Informe área farmacológica. Dr. Héctor O. Buschiazso.FEMEBA. Agosto 2000. Año VI No. 59:8-9
- 18.-Fármacos Expectorantes y Mucolíticos, Departamento de farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Guión nº: 44

19.-Basbaum C, et al. Cellular mechanisms of airway secretion. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 479-85.

20.-Blasi A, Olivieri D. La hipersecreción bronquial, Ed. Mayo, Barcelona 1983.

21.-Katcher ML. Cold, cough, and allergy medications: uses and abuses. Pediatr-Rev 1996; 17(1): 7-12

22.-Winsel K. Antioxidant and antiinflammatory properties of Ambroxol.- Pneumologie 1992; 46: 461-75.

23.- Del Castillo, Almudena. Ponencia: Cómo comunicar nueva información de seguridad a los pacientes-consumidores. IV Jornada Nacional de Farmacovigilancia. Valencia Abril 2003

24.-http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf

25.- Tendencia de Notificación de Sospechas de RAM a través de Tarjeta Amarilla. Santolaria Brun A, Zaragoza Fernández P, Sellés Cantos H, Navarro M. IV Jornada Nacional de Farmacovigilancia. Valencia Abril 2003.

26.- Farmacovigilancia Intensiva en Pacientes Adultos y Pediátricos, Isis B. Bermúdez Camps, Nailet Real Bestard, José R. Acosta Torres, Aurelio Rodríguez Fernández. Revista Cubana de Farmacia 1999;33(2):111-5

27.-Acontecimientos Adversos por Medicamentos: Una patología emergente. Otero M.J. Domínguez Gil A. Revista Farmacia Hospitalaria 2000 24 (4).

28.-Joaquín Bonal Falgas, Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, María Cinta Gamundi Planas, Víctor Napal Lecumberri, Esteban Valverde Molina. FARMACIA HOSPITALARIA. Tercera Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 2004

29.-Fundamentos de las interacciones farmacocinéticas (I) Emilia Barcia Hernández y Sofía Negro Álvarez, Anal. Real Acad. Farm. 2002, 68

30.-Fundamentos de las Interacciones farmacocinéticas (II) Emilia Barcia Hernández y Sofía Negro Álvarez, Anal. Real Acad. Farm. 2002, 68

31.- Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. M.ª Teresa San Miguel Sámano, Emilio Vargas Castrillón y Alfredo Martínez Hernández. Anal. Real. Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 147-179

32.- Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos Pharmaceutical Care España 1999; 1: 107-112

33.- Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, Ars Pharmaceutica, 43:3-4; 175-184, 2002

34.-Problemas relacionados con medicamentos: una revisión del concepto y su clasificación como elemento de resultado clínico de farmacoterapia. Manuel Machuca Gonzáles. Rev O.F.I.L. 2003, 13;3:43-50

35.-Estudio de eficacia de un tratamiento preventivo de 3 meses de duración con derivados ribosomales en niños con infección respiratoria recurrente que asisten a guardería. Dr. José Luis Castañeda Narváez. Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría. Vol. XV núm. 60 abril-junio 2002

36.-Principios de farmacología Médica. Harold Kalant. Oxford University Press Mexico 1998

37.- <http://www.correofarmaceutico.com/edicion/noticia/0,2458,286975,00.html>

38.- Descripción de una Reacción Adversa: Hepatitis Colestásica tras la administración de amoxicilina-clavulánico. Sarobe Carricas, M., Sesma Oiza, M., Iracheta Lama, D., Mitxelena Hernandez, I., San Miguel Elcano, R., Rudi Sola, N.. Manual De Farmacia Hospitalaria

39.- <http://www.rft.gob.mx/8083/aviso-ss.htm>

40.-Farmacovigilancia una responsabilidad compartida. Departamento Interior de Farmacovigilancia Glaxo Wellcome. Alambra Longman S.A, 1992 España.

41.-Consideraciones generales sobre la Farmacovigilancia. Rosa García Rosas, Luis Haro García. Revista Médica IMSS 2002; 40 (2).

42.-Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 49 Edición. México 2003. Thomsom

43.-<http://www.aeped.es/protocolos/neumologia/15>

44.- Tos crónica. A. De Diego Damiá, V. Plaza Moral, V. Garrigues Gil, J.L. Izquierdo Alonso, A. López Vifia, J. Mullol Miret y A. Pereira Vega. NORMATIVA SEPAR. Arch Bronconeumol 2002;38(5):236-45

45.-Información de Medicamentos Tomo I y II. USP DI. Ministerio de Sanidad y consumo. 1989.