



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MÁS
IMPORTANTES EN EL SERVICIO DE
GINECOOBSTETRICIA EN UN HOSPITAL PRIVADO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

LIDIA ARELI VENEGAS SANTOS

DIRECTORES DE TESIS:

M. EN FC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

M. EN FC. RICARDO OROPEZA CORNEJO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E



ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Las interacciones farmacológicas más importantes en el
servicio de Ginecoobstetricia en un Hospital Privado.

que presenta la pasante: Lidia Areli Venegas Santos

con número de cuenta: 40403861-A para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Septiembre de 2009.

PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	QFB. Héctor Coss Garduño	
SECRETARIO	MFC. Cecilia Hernández Barba	
PRIMER SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Mayá Monroy	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Jazmín Flores Monroy	

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar un profundo agradecimiento a Dios por ser infinitamente generoso conmigo. Gracias por darme los más maravillosos padres y hermanos y por permitirme concluir esta etapa de mi vida.

A mi mamá, Bertha Santos:

Mami, eres la bendición más grande en mi vida, gracias por amarme tanto y por estar siempre a mi lado, por todos los sacrificios que he implicado, por levantarme cuando he tropezado, por ser mi mejor amiga y por absolutamente todo lo que has hecho por mi mamita, Te amo.

A mi papá, Eliut Venegas:

Papi, gracias por tu inmenso amor, por saber ser un excelente padre, por conducirme por el camino de rectitud y humildad, gracias por todos tus esfuerzos para que yo siempre saliera adelante, por darme fuerzas cuando creí que no lo lograría, gracias por alentarme a seguir adelante, eres el mejor del mundo papi te amo.

A mis tíos Raque y Fila:

Porque gracias a su guía y apoyo he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida, fruto de su inmensa generosidad, cariño y confianza que en mí depositaron y con lo que logré terminar mis estudios profesionales que constituyen un gran legado para mí y por lo cual les viviré eternamente agradecida. Porque fueron parte fundamental en mi formación profesional y por ser mi inspiración para estudiar esta hermosa carrera. Tía es usted una guerrera, tío es un triunfador. Desde lo más profundo de mi corazón mil gracias, los admiro.

A mis Hermanos Zaira y Josué W.;

Negríta gracias por darme ánimo siempre, por escucharme y por darme grandes lecciones de vida, por ser siempre tan fuerte y por estar siempre para mí.

Josué, gracias por todo tu cariño, por tu ternura y por que espero esto sea para ti motivo para seguir con tus estudios y triunfar como siempre lo has hecho.

A mis abuelitos; Mila, Isabel y mariano y a todas mis tías y mis tíos gracias por su amor, cariño y consejos.

A mis amigos:

Liz gracias por saber ser una excelente amiga, por estar cuando más lo necesito y por compartir maravillosos momentos en la FESC.

Brenda gracias por todo lo que pasamos juntas durante la carrera, por compartir junto a Liz y a mí todos esos ratos de estudio y también de diversión.

Eva, gracias por ser tan linda conmigo y por brindarme tu amistad y tu cariño.

Sergio (Chimis), gracias por ser un buen amigo por decir las cosas como son y por escucharme siempre y por toda la ayuda técnica en elaboración de mi tesis.

Carlos Maya, Juan Antonio, Yola, Norma gracias por ser buenos amigos y por permitirme su amistad y por juntos pasar excelentes momentos.

Adán (Pollo), gracias por todos los divertidos tiempos y tu apoyo en la realización de mi servicio social y por seguir siendo un buen amigo.

A toda la generación 31 de QFB de la FES Cuautitlán GRACIAS.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias por todo lo que de ti recibí y estoy orgullosa de haber formado parte de la máxima casa de estudios.

A mi Jefe, QFB Pepe Baxin por su confianza en mí como profesionista y por todas las facilidades de horarios en el trabajo para que pudiera realizar mis trámites escolares, eres un gran ser humano y un buen jefe.

A mis compañeros del trabajo (Farmacia intrahospitalaria y central de mezclas intravenosas) del centro médico ABC Santa Fé; Ana, Mary, Karla, Nora, Marlen, Tania Ulrich, Ricardo, Memo, Liz, porque he aprendido mucho de ustedes, somos un gran equipo.

A todos y cada uno de mis maestros de la facultad.

A mis directores de tesis;

M. en FC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, gracias por todo su invaluable tiempo, su paciencia y apoyo durante la realización de mi tesis.

M. en FC. Ricardo Oropeza Cornejo por todas las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto en farmacia clínica.

Gracias a todas la personas que no he mencionado pero que me apoyaron en el trayecto de mi carrera profesional.

Cuanto más se eleva un hombre, más pequeño les parece a los que no saben volar

Friedrich Nietzsche

Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más, pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida.

Arthur Schnitzler

El éxito consiste en obtener lo que se desea. La felicidad, en disfrutar lo que se obtiene.

Ralph Waldo Emerson

Cuando crezcas, descubrirás que ya defendiste mentiras, te engañaste a ti mismo o sufriste por tonterías. Si eres un buen guerrero, no te culparás por ello, pero tampoco dejarás que tus errores se repitan

Pablo Neruda

Observa todo lo blanco que hay en torno tuyo, pero recuerda todo lo negro que existe.

Lao-Tse

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
CAPITULO I.- RIESGO POTENCIAL	5
CAPITULO II.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	6
II.1 .- ORIGEN	7
II.1.1.- Asociación de medicamentos	8
II.1.2.- Relacionados con la administración del fármaco	9
II.1.2.1.- Modificación del proceso de absorción por el tipo de vía de administración del Fármaco	10
II.1.2.2.- Vías de entrada de los Fármacos y su acceso a la circulación sistémica	12
II.1.3.- Características del Fármaco	13
II.1.4.- Características del individuo (Paciente)	15
CAPITULO III.-CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	17
III.1.-INTERACCIONES QUIMICO FARMACEUTICAS	18
III.2.-INTERACCIONES FARMACOCINETICA	18
III.2.1.- Mecanismo de absorción de los fármacos	22
III.2.1.1.-Factores que afectan la absorción	25
III.3.-INTERACCIONES FARMACODINAMICAS	40
CAPITULO IV.- TIPOS DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	42
IV.1- MEDICAMENTO-MEDICAMENTO	42
IV.2.- MEDICAMENTO-ALIMENTO	44

IV.3.- MEDICAMENTO- ALCOHOL	45
IV.4.- MEDICAMENTO-TABACO	49
CAPITULO V.- EMBARAZO	54
V.1.- PACIENTES CON RIESGO O PROBABILIDAD DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.	56
V.1.1.-Alteraciones farmacocinéticas en el embarazo	57
V.1.2.-Factores que influyen en el tratamiento de la gestante	60
V.1.3.-Trastornos habituales durante el embarazo	62
V.1.4.-Algunas Enfermedades a Tratar durante el embarazo.	74
V.1.5.-Administración de medicamentos y riesgo fetal	75
V.2.- FARMACOS Y LACTANCIA	77
METODOLOGIA	79
DIAGRAMA DE METODOLOGIA	81
RESULTADOS	82
ANALISIS DE RESULTADOS	91
CONCLUSIONES	97
ANEXOS	
REFERENCIAS	

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.- Mecanismos de las interacciones farmacológicas	17
TABLA 2.- Efectos farmacológicos originados por la interacción fármaco-alcohol	48
TABLA 3.- Acciones y efectos originados por la interacción fármaco-tabaco	49
TABLA 4.- Cambios anatómicos y funcionales durante el embarazo	56
TABLA 5.- Clasificación del riesgo fetal de los fármacos según la FDA.	76
TABLA 6.- Clasificación de patologías y tratamientos más frecuentes en el embarazo.	78
TABLA 7.- Interacciones por cantidad de medicamentos prescritos por paciente	85
TABLA 8.- Resultados totales de interacciones por mes	86
TABLA 9.- Porcentaje de interacciones de acuerdo a su grado de severidad	87
TABLA 10.- Clasificación de interacciones farmacológicas de acuerdo a su mecanismo	87
TABLA 11.- Combinación de Fármacos que dieron origen a interacciones por cada uno de los mecanismos de interacción	88
TABLA 12.- Interacciones farmacológicas más comunes en el servicio de ginecoobstetricia.	90

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA 1.- Cantidad de pacientes ingresadas al servicio por mes.	82
GRAFICA 2.- Porcentaje de pacientes ingresadas por diagnóstico.	83
GRAFICA 3.- Porcentaje de pacientes por rango de edad.	84

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Factores que condicionan la respuesta de un fármaco y la aparición de Interacciones Farmacológicas	7
--	---

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1.- FORMATO DE PERFIL FARMACOTERAPEUTICO	98
ANEXO 2.- DIAGNÓSTICOS DE INGRESO MAS FRECUENTES EN EL SERVICIO DE GINECOOBSTETRICIA	99
ANEXO 3.- MEDICAMENTOS DEL STOCK DE PISO DE GINECOOBSTETRICIA.	100

INTRODUCCION

La farmacia clínica orientada hacia el paciente está haciéndose mayor en un momento en el que el sistema sanitario se caracteriza por cambios y actualizaciones, particularmente en el sector privado.

Hoy en día hay grandes demandas para que los farmacéuticos definan su función, propósito y valor en términos del impacto farmacoterapéutico que la farmacia tiene sobre los resultados reales del paciente.

Los principios activos presentes en el organismo de un paciente pueden interactuar de manera simultánea, tanto en las etapas de absorción, distribución, biotransformación y excreción (*farmacocinética*), como en los sitios de unión a receptores (*farmacodinamia*). Puede entonces experimentarse una reacción adversa o una interacción potencialmente peligrosa. La interacción entre fármacos reviste gravedad variable, incluso puede ser mortal.(2)

En la prescripción médica, normalmente se conocen y utilizan las interacciones beneficiosas, mientras que las perjudiciales constituyen el punto principal de incertidumbre para el médico que las emplea, lo que puede conllevar la alteración de la salud del paciente.

En la práctica diaria, el médico cuenta con mucha información al momento de prescribir nuevos fármacos, lo que le imposibilita recordar las interacciones que resultan de cada una de sus combinaciones (6); de ahí que la prescripción racional de un fármaco implique el diseño y ejecución de un plan de tratamiento que se base en la interpretación correcta de los síntomas y exija un conocimiento integral y sólido de los diferentes efectos farmacológicos de acuerdo al tipo de terapia que reciba cada paciente. (9)

Algunos estudios reportan que los pacientes hospitalizados reciben, en promedio, 10 fármacos diferentes. (2) Mientras mayor sea la gravedad del paciente mayor es el número de fármacos que le son administrados, y mayor la oportunidad de presentarse interacciones desfavorables (2).

Cuando el médico conoce lo que puede suceder al prescribir un medicamento, puede dilucidar cuándo un determinado signo o síntoma en el curso de un tratamiento es una nueva manifestación de la enfermedad de base y cuando corresponde a una complicación de esta o a un efecto derivado de la terapéutica que emplea; condición que ocurre al prescribirse un sólo fármaco pero, al emplear varios en forma simultánea, cada uno de ellos puede afectar a los otros de manera favorable o desfavorable. De manera pues que una interacción es de vital importancia cuando el margen de seguridad del fármaco que se emplea es estrecho (3).

La frecuencia con la que se producen interacciones junto con la gravedad de las mismas son los aspectos que determinan su relevancia clínica. Por ello es preciso conocer algunas características de los fármacos que con más frecuencia interaccionan entre sí, las consecuencias de sus interacciones y los mecanismos de producción para así evitar en lo posible las consecuencias adversas derivadas de dichas interacciones.(4)

A pesar de que se ha escrito mucho sobre el tema, la verdadera importancia cuantitativa y cualitativa del problema todavía está por definir. Sí se puede decir que es un tema cada vez mas preocupante pues cada día es mas frecuente la politerapia en muchos casos obligada, bien porque el paciente padezca mas de una patología, o por la existencia de una sola enfermedad pero con diversos síntomas que requieran varios tratamientos. Por lo tanto la probabilidad de un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumenta exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de manera que los pacientes que toman

entre 2 y 5 fármacos tienen un 20% de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben más de 6, un 80%.⁽⁴⁾

Sin embargo, en los hospitales públicos de nuestro país pareciera que suele pasar desapercibida la importancia de las interacciones medicamentosas o por lo menos no es común encontrar reportado la incidencia de interacciones medicamentosas en las diferentes áreas hospitalarias. Mientras tanto en los hospitales privados se procura mantener un estricto control de calidad en todos los aspectos, y es en el área de farmacia hospitalaria que involucra el control de casos en los que se presenten interacciones medicamentosas.

Para ello se tuvieron en cuenta diferentes aspectos, tales como el mecanismo de acción por el cual se producen las IF y los factores que influyen en las mismas, tanto los relacionados con el paciente como los que dependen del propio fármaco, así como la existencia de situaciones concretas que pueden incrementar de forma importante el riesgo de aparición de IF.

El objetivo de esta investigación es en primer lugar, identificar aquellas IF con relevancia clínica que pudieran afectar de manera significativa la evolución de los pacientes, y finalmente establecer un protocolo en el cual especifique el tipo de interacción y el mecanismo del mismo para que sirva como guía de consulta y referencia al personal de farmacia hospitalaria del Hospital con la finalidad de aportar las bases para la utilización de un criterio racional en la prescripción de varios medicamentos simultáneos y con ello minimizar el impacto negativo de estas IF en los pacientes de riesgo .

El Servicio de Farmacia del hospital, en estrecha colaboración con el equipo médico y de enfermería, desempeña un papel fundamental en la prevención y tratamiento de las IF, contribuyendo de este modo a reducir la aparición de posibles problemas relacionados con la medicación, y mejorar así la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes durante su ingreso hospitalario.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las interacciones farmacológicas más frecuentes en las terapias prescritas a las pacientes del servicio de gineco-obstetricia en un hospital privado mediante el seguimiento farmacoterapéutico para estudiar el riesgo potencial de dichas interacciones.

OBJETIVO PARTICULAR

Realizar una revisión prospectiva durante seis meses de las terapias prescritas a cada paciente ingresada al servicio de gineco-obstetricia con datos del expediente clínico para conocer las interacciones farmacológicas más frecuentes y proponer el manejo terapéutico preventivo y correctivo de las interacciones.

CAPITULO I.- RIESGO POTENCIAL

El efecto final de un fármaco que ha sido administrado a un paciente puede estar condicionado por diversos factores que bien pueden alterar su efectividad u ocasionar la aparición de efectos no deseados, es entonces que se habla de riesgo potencial de los medicamentos.

En general, se entiende por «riesgo» el producto de la dimensión de un peligro y la probabilidad de que éste se produzca.

Un riesgo potencial grave para la salud puede estar directamente relacionado con la seguridad de un medicamento. Realmente, la posibilidad de que un paciente experimente un efecto adverso resultante de una interacción física/química entre uno o más medicamentos consumidos siempre está presente.(5)

En este contexto, se entiende por «riesgo potencial grave para la salud» aquella situación en la que existe una probabilidad significativa de que un peligro grave resultante de una interacción farmacológica y que no se pueda revertir o evitar.

En este caso se entiende por «grave», el peligro que pueda ocasionar la muerte, poner en peligro la vida, ocasionar una invalidez o una incapacidad significativa, o producir una anomalía o malformación congénita, la hospitalización o signos permanentes o prolongados en las personas expuestas.

CAPITULO II.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

En la actualidad el aumento del número de nuevos fármacos y de la potencia de los ya existentes ha contribuido en gran medida a la moderna farmacoterapia, pero también ha supuesto la aparición de nuevos problemas.(1)

Los acontecimientos adversos a medicamentos pueden ser de dos tipos (1):

—Reacciones adversas a medicamentos, también denominadas efectos secundarios o efectos adversos: son efectos perjudiciales o no terapéuticos de un fármaco que ha sido correctamente prescrito. Normalmente los efectos adversos pueden ser prevenidos, ya que son debidos a efectos farmacológicos indeseados que tienen lugar a dosis habituales. No obstante, es muy difícil determinar cuándo y cómo tendrán lugar estas reacciones.

—Interacciones farmacológicas (IF): consisten en la modificación no deseada de la acción de uno o más fármacos administrados simultáneamente. Debido a que las IF tienen un determinado curso en el tiempo (inicio y duración), son más predecibles y prevenibles que las reacciones adversas.

Por ello se ha hecho importante que los médicos y el personal farmacéutico conozcan qué fármacos de los que prescribe presentan con mayor frecuencia interacciones medicamentosas, especialmente en los centros hospitalarios.

II.1 .- ORIGEN

La aparición de interacciones farmacológicas está condicionada por muchos factores, tanto en relación al propio medicamento como a las características y condiciones de los pacientes, como se observa en la figura 1.

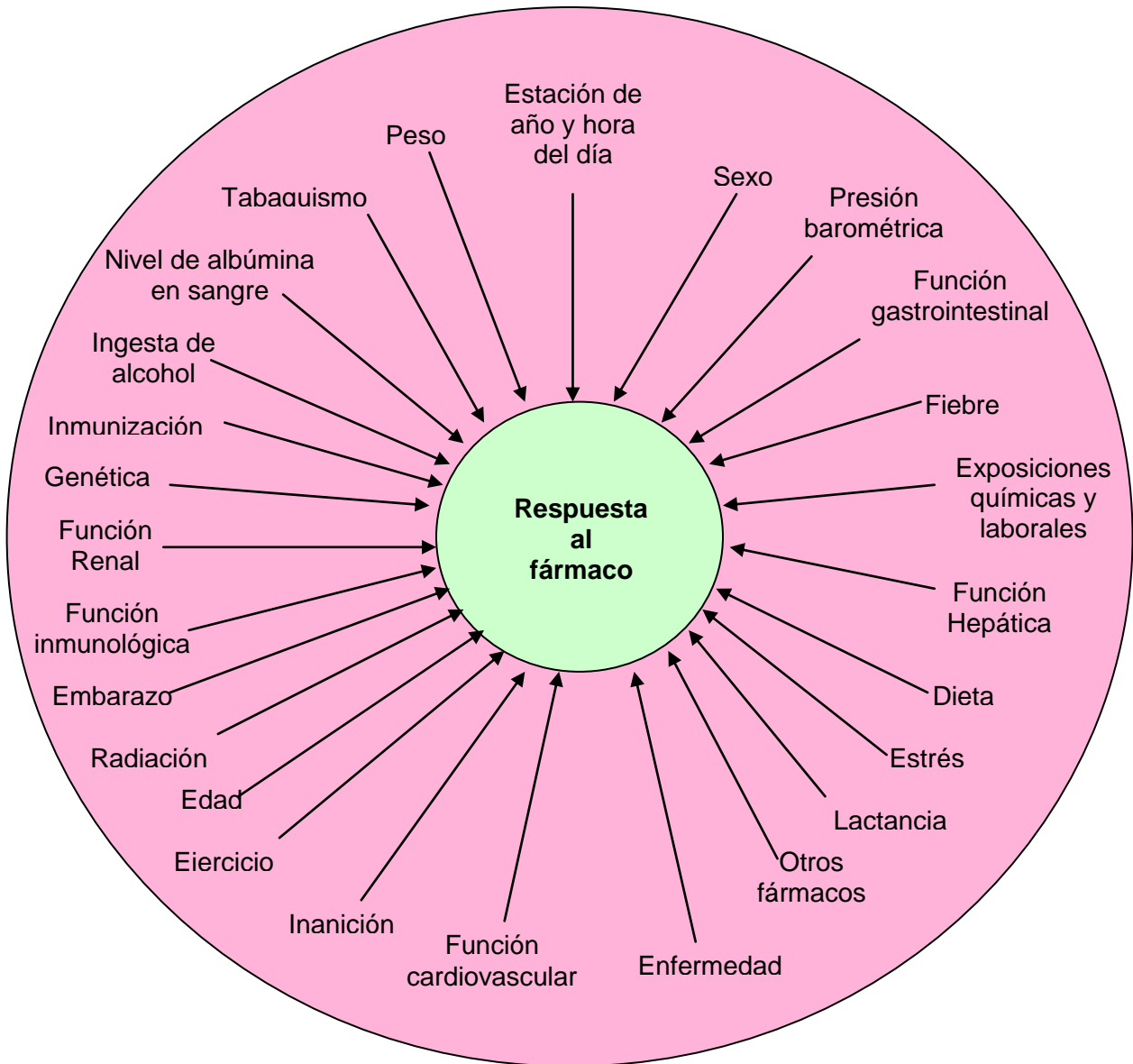


FIGURA 1.- Factores que condicionan la respuesta de un fármaco y la aparición de Interacciones Farmacológicas

II.1.1.- Asociación de medicamentos

Actualmente, es frecuente prescribir diversas asociaciones de medicamentos, para tratar una o varias patologías determinadas. Las razones de la polifarmacia, son múltiples, pero las más importantes son: (7)

- a)** La prescripción irracional
- b)** El uso indiscriminado de medicamentos de venta libre, con lo cual se favorece la automedicación.
- c)** El aumento en el número de fármacos disponibles en el mercado (En la actualidad existe dos o más medicamentos para una misma patología).
- d)** El tratamiento de pacientes con enfermedades crónico degenerativas.

La polifarmacia puede estar clínicamente justificada o no, plantea sin embargo, problemas derivados de las influencias mutuas que pueden ejercer entre sí. Éstas son llamadas interacciones, explican muchos de los efectos inesperados que ocurren durante el tratamiento farmacológico.

Una interacción farmacológica ocurre cuando se altera la farmacocinética o la farmacodinamia del medicamento debido a la coadministración de un segundo medicamento, afectando la velocidad y/o cantidad de absorción de alguno de los medicamentos administrados, alterando el inicio de acción y/o los niveles plasmáticos de los mismos, provocando un aumento o disminución en la actividad de uno o ambos fármacos administrados, favoreciendo la presencia de efectos no deseados e incluso toxicidad que incluso ponen en riesgo la vida del paciente.(7)

II.1.2.- Relacionados con la administración del fármaco

Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa. Las concentraciones logradas, a pesar de que están en función de la dosis del producto administrado, también depende de otros factores como la vía de administración o de la magnitud y la tasa de absorción, unión o localización en tejidos, biotransformación y excreción.(9)

—Dosificación.

La dosis en la que se estén administrando los fármacos es otro factor que puede originar la aparición de interacciones farmacológicas, esto ocurre generalmente cuando la dosis es más elevada de lo necesario e incluso en dosis terapéuticamente efectivas.

Existen situaciones donde la dosis de un paciente se incrementa rápidamente y la tasa de incremento, por sí misma, puede causar complicaciones. También es posible que los fármacos se acumulen a lo largo de un período de tiempo y produzcan complicaciones tóxicas o que al acumularse interacciones con otros fármacos administrados. Por tanto, si un paciente tiene la posibilidad o realmente experimenta interacción farmacológica, la dosis y el intervalo de dosificación debe ser ajustado de acuerdo con los niveles de acumulación.

Preparaciones del mismo medicamento (p.e. digoxina,levotiroxina) no se absorben uniformemente y el cambio de una a otra marca puede producir diferencias impredecibles de absorción, causando, por lo tanto, enfermedad yatrogénica.(5)

—Vía de administración.

La vía de administración de los fármacos es muy importante ya dependiendo de esta se tendrán variantes en el proceso de absorción y distribución del fármaco y por tanto puede que esto origine que durante la administración concomitante de dos o más medicamentos se presenten interacciones farmacológicas.(5)

II.1.2.1.- Modificación del proceso de absorción por el tipo de vía de administración del Fármaco

El término absorción denota la rapidez con que un fármaco sale de su sitio de administración, y el grado en que lo hace. Sin embargo más que la absorción, clínicamente interesa más un parámetro denominado *Biodisponibilidad*, llámese así al grado en que un fármaco llega a su sitio de acción o a un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio.(17)

Administración oral.- suele ser el método más seguro y conveniente de administración. Sin embargo, varios factores pueden alterar la cantidad del fármaco oral disponible para la circulación sistémica, incluyendo cambios en el pH, destrucción por las enzimas, presencia de alimentos y fluctuaciones de la motilidad GI.

Administración intramuscular (IM).- El riego sanguíneo muscular y el grado de liposolubilidad del fármaco afecta la absorción. El movimiento muscular aumenta el riego sanguíneo de la región; en general, la rapidez de absorción de un fármaco excede a la de un músculo en reposo.

Administración sublingual o gingival.- La administración de medicamentos a través de las vías sublingual o gingival resulta en absorción rápida e importante a través de estas áreas muy vascularizadas. Sólo los fármacos no ionizados atraviesan la membrana oral, de manera que el pH salival que afecta la ionización del fármaco es extremadamente importante.

Vía intravenosa.- Es muy rápida, por eso es la vía de elección en las urgencias. Permite administrar grandes cantidades de líquido y obtener concentraciones plasmáticas altas y precisas.

Requiere instrumental, esterilización, no todo el mundo esta preparado para tomar un fármaco por esta vía, aumenta los efectos indeseables, posibilidad de infecciones, embolias y cuadros alérgicos.

Administración por inhalación e intratraqueal.- La gran área de superficie del árbol pulmonar, proporciona una región extensa, con abundante riego sanguíneo para favorecer la absorción.

Administración rectal.- Elimina el riesgo de su destrucción por las enzimas de la digestión en el estómago y el intestino delgado. El grado de ionización de un fármaco y su solubilidad en los lípidos, determinan su absorción a través de la mucosa rectal.

Administración tópica.- Los fármacos altamente lipófilos y no ionizados son los más adecuados para administración tópica. Como los medicamentos de administración tópica deben tener una afinidad mayor por la piel que por el vehículo farmacéutico, es crucial la selección de un vehículo adecuado. A mayor hidratación de la piel, es más rápida la frecuencia de la absorción. Aumentando la concentración del medicamento en el vehículo o el área de superficie sobre la cual se aplica el preparado, aumenta la cantidad de fármaco absorbido.

II.1.2.2.- Vías de entrada de los Fármacos y su acceso a la circulación sistémica

La administración por vía intravenosa rápida garantiza el acceso directo del fármaco inalterado al corazón a través de una de las dos cavas, en las que concluyen todas las venas periféricas que se pueden utilizar para la inyección. El 100 % del fármaco accede inalterado, a la circulación sistémica. Cuando el fármaco se administra por vía parenteral extravascular (subcutánea e intramuscular por ejemplo) tiene que atravesar solamente el endotelio de los capilares o vasos linfáticos. El epitelio es la barrera que deben atravesar los fármacos que se absorben por vía bucal, sublingual, nasal, pulmonar así como la vía gastrointestinal tras su administración oral y también por vía rectal.(9)

Por último, cuando la administración se efectúa en la piel, el estrado que debe atravesar el compuesto es pluricelular y esta formado por un sistema de barreras heterogéneas. Una vez que se ha absorbido es fármaco accede al torrente circulatorio, llegando a la circulación general por distintos caminos según la vía de administración y lugar de absorción. Cabe señalar que el hígado es el lugar donde se realizan fundamentalmente las transformaciones metabólicas.

La administración parenteral extravascular accede a la larga a una de las dos cavas y al corazón, salvando la barrera del hígado. Cuando la administración se realiza por vía oral, el fármaco llega a través de las venas mesentéricas, a la porta y pasa por el hígado, continuando luego hasta el corazón.

Cuando la administración es por vía bucal, es decir, en el paladar o en la zona sublingual, la sangre transporta el fármaco a las venas yugular y cava y llega al corazón, evitándose la barrera hepática. Cuando el fármaco se administra por vía transpulmonar se dirige directamente al corazón a través de la vena pulmonar evitando así su paso por el hígado.

En cuanto a los fármacos que se absorben por vía rectal, en general, se acepta que aquellos que se absorben en la parte inferior y media del recto, pasan directamente a la circulación general a través de la vena cava, mientras que los que lo hacen a través de las venas hemorroidales superiores pasan a la porta y al hígado. Por tanto, la vía de administración condiciona además de otros factores, la biodisponibilidad del fármaco. La vía parenteral generalmente garantiza el aprovechamiento óptimo de la dosis administrada, una biodisponibilidad del 100 % en magnitud. El paso de fármacos a través de membranas absorbentes esta condicionado por la composición y la estructura de las mismas. (5)

II.1.3.- Características del Fármaco

- **Solubilidad**

Las interacciones de absorción más frecuentes son las que se producen en el aparato digestivo.

La cantidad de fármaco que se absorbe a través de la mucosa del aparato digestivo depende fundamentalmente de la cantidad de fármaco que se encuentra en forma no ionizada porque se produce, para la inmensa mayoría de los fármacos, a través de un proceso de difusión pasiva. Por tanto, el pH del medio donde se produzca la absorción juega un papel importante y sus modificaciones inducidas por la administración de otro fármaco concomitante se traducen en una alteración de la cantidad de fármaco absorbida. También depende del pH la solubilidad de los fármacos que es otro de los factores que influyen en la absorción.

Un ejemplo en este sentido es que todos los fármacos que reducen la acidez gástrica dan lugar a una reducción en la absorción de los fármacos que se solubiliza peor en un medio menos ácido.

- **Afinidad a Proteínas**

La distribución de un fármaco depende en gran medida de su unión a proteínas plasmáticas para su transporte, la fracción unida funciona como órgano de reserva mientras que sólo la sustancia no unida queda libre para ejercer sus efectos o ser distribuida por los tejidos. Por tanto, el desplazamiento de un fármaco de su sitio de unión proteico debido a la presencia de otro, variará sus niveles plasmáticos y posiblemente sus efectos. A pesar de que este tipo de interacciones se producen habitualmente, el efecto del desplazamiento suele ser pequeño, transitorio y a menudo no detectado, careciendo de trascendencia clínica. Adquieren mayor importancia en el caso de fármacos que se unen a proteínas en más del 90% y con un volumen aparente de distribución bajo, pudiendo aumentar su efecto terapéutico o tóxico.

También hay que señalar en este apartado la posible interacción por inhibición de los sistemas de transporte activo de ciertos fármacos hasta el sitio de acción.

- **Tiempo de Vida media**

El tiempo de vida media de un fármaco tiene una marcada influencia en la interacción de inducción enzimática que se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad enzimática, generalmente, porque se produce un incremento de la síntesis de la enzima responsable del metabolismo del otro fármaco. Esta estimulación incrementa el aclaramiento del fármaco cuya metabolización ha sido inducida y por consiguiente reduce sus concentraciones plasmáticas y su vida media de eliminación. Por lo general la duración del proceso de inducción está relacionada con la vida media de eliminación del fármaco inductor. Por ejemplo, la inducción se prolonga durante más tiempo con inductores como el fenobarbital que tiene una vida media de eliminación larga y es más corta con rifampicina que tiene una eliminación mucho más rápida.

II.1.4.- Características del individuo (Paciente)

El efecto y la severidad de las IF pueden variar considerablemente de un paciente a otro, ya que existe una marcada variabilidad intra e interindividual, por lo que una misma IF puede no tener igual importancia clínica en pacientes diferentes.(10) Son varios los factores que pueden afectar la susceptibilidad de un paciente a las IF:

- **Edad**

los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de IF, debido a que con frecuencia están polimedicados y además suelen tener deteriorada la función renal y la hepática. Además debido a la disminución de sus funciones fisiológicas, las IF se asocian a síntomas más severos y tienen consecuencias más graves que en la población joven. Por otra parte, los niños son también particularmente susceptibles a las IF, debido a una disminución del metabolismo y la excreción renal.(10)

- **Características genéticas**

Las diferencias genéticas (heredadas) entre individuos afectan la cinética del fármaco, la velocidad de movimiento a través del organismo. La farmacogenética es el estudio de las diferencias genéticas en la respuesta a los fármacos.

Debido a sus características genéticas, algunas personas metabolizan los fármacos lentamente. Un fármaco puede acumularse en el organismo de tales personas y causar toxicidad. Otras tienen unas características genéticas que les permiten metabolizar los fármacos rápidamente. En este caso, un fármaco puede ser metabolizado tan rápidamente que su concentración en la sangre nunca alcance los valores necesarios para ser efectivo. Algunas veces las diferencias genéticas afectan el metabolismo del fármaco de otra manera. Por ejemplo, un fármaco administrado en dosis normales se metaboliza a velocidad normal. Pero en algunas personas, si se administra en dosis elevadas o con otro fármaco que

utilice el mismo sistema para ser metabolizado, dicho sistema puede verse desbordado y entonces el fármaco alcanza concentraciones tóxicas.(17)

- **Nutrición**

La dieta y los factores ambientales también contribuyen a las variaciones individuales en el metabolismo de los fármacos.(18)

Los alimentos pueden afectar la absorción gastrointestinal de determinados fármacos, alterando sus niveles plasmáticos y su potencial de interacción. Además, las insuficiencias y los excesos en la dieta pueden predisponer al paciente a que se produzcan ciertas IF.(10)

Muestra clara de cómo el ambiente puede influir en la aparición de interacciones farmacológicas es por ejemplo en los trabajadores que laboran en el área industrial y están expuestos a algunos plaguicidas, ya que estos individuos metabolizan determinados fármacos con mayor rapidez que los individuos que no han sufrido esta exposición, por lo cual estas diferencias hacen difícil determinar las dosis eficaces y seguras de fármacos que tienen índices terapéuticos estrechos. (18)

- **Patología**

Tanto la patología principal como las concomitantes pueden influir en las IF, ya que la importancia de una IF depende también del estado clínico previo del paciente. Los pacientes que padecen una serie de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, alcoholismo y diversos trastornos gastrointestinales, pueden responder de manera distinta a la acción de los fármacos.(10)

CAPITULO III.-CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Clásicamente se distinguen tres tipos de interacciones, las químico farmacéuticas, las farmacocinéticas y las farmacodinámicas. En cada una de ellas pueden distinguirse mecanismos que las generan. (Tabla 1)

TABLA 1.- Mecanismos de las interacciones farmacológicas

Interacciones farmacéuticas	Interacciones farmacocinéticas	Interacciones farmacodinámicas
Incompatibilidades fisicoquímicas	<p>Absorción (Cambio del pH, vaciado gástrico, motilidad gastrointestinal)</p> <p>Distribución (Desplazamiento de proteínas plasmáticas, desplazamiento de la unión tisular)</p> <p>Metabolismo (Inducción enzimática, Inhibición enzimática, problemas hepáticos)</p> <p>Excreción (Cambios de pH urinario, Interferencia en la excreción biliar)</p>	<p>Directas (Mismo sitio de acción)</p> <p>Indirectas (Efectos farmacológicos similares o contrarios por mecanismo de acción diferentes)</p>

III.1.-INTERACCIONES QUÍMICO FARMACÉUTICAS

Se refiere a las incompatibilidades fisicoquímicas que impiden asociar a dos fármacos en la misma solución, aunque no son frecuentes debe considerarse la posibilidad de que un excipiente dado interactúe con el principio activo lo que puede cambiar algunas de sus propiedades, por ejemplo su biodisponibilidad. Este tipo de interacciones son un fenómeno in vitro.(8)

III.2.-INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Estas interacciones son secundarias a modificaciones producidas por el fármaco sobre los procesos farmacocinéticos del fármaco objeto. Las interacciones farmacocinéticas tienen lugar en alguna o varias de las fases de la farmacocinética de los fármacos. Es decir, se producen diferencias en el nivel plasmático de fármaco libre(fracción activa del mismo), condicionando, por tanto, la cantidad de fármaco presente en cada momento en el sitio que debe ejercer su acción. Cualquiera de los procesos farmacocinéticos puede ser modificado por la presencia de otro fármaco. Este tipo de interacciones son un fenómeno in vivo.(10)

➤ **Absorción:** La absorción es el proceso de movimiento de los fármacos desde el sitio de administración hacia el compartimiento extracelular del cuerpo. Muchos factores, además de la estructura y la composición de la membrana, determinan la facilidad con la cual es absorbido un fármaco.

Son muchos los mecanismos por los que un fármaco puede modificar la absorción de otro, sin embargo la importancia clínica, salvo excepciones, es escasa. En la vía digestiva, la más utilizada, la absorción de fármacos puede verse modificada en velocidad y/o cantidad total de fármaco absorbido por la acción de fármacos modificadores de la motilidad gastrointestinal. Lo primero es importante para fármacos administrados en dosis única o con corta vida media, lo segundo modifica la concentración estable del fármaco. Entre los fármacos modificadores de la motilidad gastrointestinal destacan las sustancias con acciones anticolinérgicas y también los opiáceos, ambos originan un enlentecimiento.

La forma de evitar estas interacciones es separar la administración de estas sustancias por un período razonable de tiempo (suelen aconsejarse 2 horas).(11)

La absorción lleva al fármaco desde el sitio de administración hacia la corriente sanguínea (circulación sistémica). Sin embargo, un medicamento administrado por vía intravenosa o intraarterial, entra directamente a la circulación y por tanto no sufre absorción. Biodisponibilidad se refiere a la rapidez y extensión con la cual un fármaco llega a la circulación sistémica y por tanto será disponible para el sitio de acción. El proceso de absorción comprende la penetración de los fármacos en el organismo a partir del sitio inicial de administración, los mecanismos de transporte, las características de cada vía de administración, los factores que condicionan la absorción por cada vía y las circunstancias que pueden alterar esta absorción.

Para absorberse cuando se administra por una vía que no sea la IV o la intraarterial, un fármaco primero debe pasar a través de barreras de membranas celulares. Estas barreras son tamices moleculares lipóideos, compuestos de lípidos, proteínas y carbohidratos. Los fosfolípidos hidrófobos y proteínas globulares, permiten que las moléculas del fármaco con diferentes características difundan a través de las membranas. Un fármaco de tener algunas propiedades hidrófilas para disolverse en la sangre o en el líquido gástrico intestinal y atravesar una membrana lipóide.

El grado de permeabilidad depende de las propiedades estructurales y fisicoquímicas de la membrana barrera y de las moléculas migratorias del fármaco. También el grado de ionización de un fármaco, afecta su transporte a través de una membrana barrera.(6)

Los fármacos no ionizados son más liposolubles y por eso se absorben con mayor facilidad que los ionizados, los cuales son solubles en lípidos. Existen dos mecanismos: A través de hendiduras intercelulares: filtración. A través de membranas celulares. Para atravesar la pared de los capilares (endotelio) los fármacos utilizan la filtración. La filtración depende de:

Peso molecular del fármaco: a mayor peso molecular, más difícil es pasar.

Gradiente de concentración: el fármaco pasa de donde hay más concentración a donde hay menos.

Presiones de un lado y otro de la pared: presión hidrostática, que hace que el fármaco entre y presión osmótica, que hace que se quede.

Existen diferentes mecanismos de transporte a través de membranas celulares, dependiendo si se trata de moléculas grandes o pequeñas. Las moléculas de gran tamaño atraviesan la membrana por pinocitosis y exocitosis. Las de pequeño tamaño bien en contra o a favor del gradiente:

Contra gradiente: se realiza con consumo de energía y gracias a una proteína transportadora. Es el transporte activo.

A favor: sin gasto de energía y con ayuda de una proteína transportadora. Es la difusión facilitada. No se requiere la ayuda de ninguna proteína y puede hacerse por canales o a través de membranas. Es la difusión pasiva.

El transporte a través de membranas celulares depende de:

Peso molecular y tamaño molecular del fármaco, Gradiente de concentración, liposolubilidad: que sea soluble en las grasas. Cuanto más liposoluble más rápidamente atravesará la membrana.

Grado de ionización: pasan las sustancias no ionizadas. Depende del carácter del fármaco (si es ácido o básico) y del pH del medio. Las moléculas ionizadas por pequeñas que sean no atraviesan la barrera lipídica. Un fármaco ácido en un medio ácido estará no ionizado; un fármaco ácido en un medio básico estará

ionizado; un fármaco básico en un medio básico estará no ionizado; la cantidad de fracción absorbida va a ser igual a la dosis por la fracción de absorción.

La fracción de absorción depende de: a) características fisicoquímicas del fármaco, b) características del preparado farmacéutico; c) vías de administración; d) factores fisiológicos; e) factores patológicos; f) factores yatrógenos.

La velocidad de absorción es la cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo. La vida media de absorción es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad, la cantidad de fármaco disponible para absorberse. Cuanto mayor sea la vida media de absorción, menor será la velocidad de absorción.

Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco, la resistencia del fármaco al pH del estómago, el primer paso hepático. Toda sustancia absorbida en el tubo digestivo, antes de pasar a circulación sistémica, pasa por el sistema portal del hígado. Esta biotransformación puede llevar a la inactivación del fármaco en el hígado tras su absorción en el tubo digestivo y a esto se le llama primer paso hepático. (6)

ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL (GI): Los siguientes factores afectan la absorción de los fármacos desde el estómago e intestinos:

Área o superficie de absorción. La cantidad de fármaco que pueda absorberse en cualquier momento, depende de la amplitud de la superficie disponible para ella.

pH de vías gastrointestinales. El medio químico de las vías GI varía. El líquido gástrico con un pH entre 1 y 2, es muy ácido. El líquido intestinal progresivamente se vuelve alcalino, con un pH que varía de 5 a 7 en el duodeno, hasta 8 en el ileon terminal.

En las vías GI, los fármacos no ionizados pueden penetrar las membranas. Un tiempo lento de vaciamiento gástrico y la motilidad reducida de las vías GI,

retardan la absorción porque el medicamento tarda más en llegar al intestino delgado, el sitio principal de absorción para la mayor parte de los fármacos. La presencia de alimento en el estómago, especialmente una comida abundante en grasas, también retarda el vaciamiento gástrico, disminuyendo, por lo tanto la absorción del fármaco.(6)

III.2.1.-Mecanismo de absorción de los fármacos

Existen al menos siete posibles mecanismos distintos de absorción de los fármacos, que pueden estructurarse, en cuatro grupos: (17)

- a) Difusión pasiva.- puede tratarse de una difusión a través de membrana lipídica o bien a través de poros acuosos.
- b) Transporte mediado.- puede ser activo o bien realizarse por difusión facilitada.
- c) Pares de iones.
- d) Pinocitosis.

DIFUSIÓN PASIVA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA LIPÍDICA: Se trata de un proceso pasivo porque no hay consumo de energía, la energía necesaria para el paso a través de la membrana, no procede de esta sino de la que ya poseía la molécula en movimiento. Una vez que el fármaco ha atravesado la membrana, llega al plasma atravesando los capilares sanguíneos. Se ha comprobado que mientras que la mayoría de las moléculas polares o ionizadas no se absorben o lo hacen muy lentamente, los compuestos con carácter lipófilo atraviesan rápidamente las membranas absorbentes.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles sólo parcialmente ionizados. Por lo tanto, son candidatos perfectos para absorberse por difusión pasiva a través de la membrana lipídica. El proceso de

difusión pasiva de los fármacos, al igual que cualquier proceso de difusión, esta regido por la ley de Fick. De acuerdo con esta ley, las moléculas de fármaco difunden en la zona de mayor concentración. En este caso el lugar de absorción, a la de menor concentración, el plasma sanguíneo.

DIFUSIÓN PASIVA POR POROS: Se lleva a cabo por la existencia de unos canales o poros acuosos que atraviesan la membrana y que comunican las partes acuosas que se hallan a uno y otro lado de la misma. El tamaño y número de poros depende del lugar de absorción que se considere. De acuerdo con recientes investigaciones, los poros presentes en las membranas biológicas no son estructuras fijas sino móviles, constituidas por un entramado de naturaleza polimérica y de orientación cambiante, que actúan como tamiz de poros acuosos depende del peso molecular.

El tamaño molecular de la mayoría de los fármacos sugiere que la difusión por poros es poco importante en su absorción vía oral, al contrario de lo que ocurre tras la administración por vía parenteral.

ABSORCIÓN PARACELULAR: La estructura encargada de asegurar el mantenimiento de la estanqueidad entre las células que constituyen los epitelios se denomina unión estanca. Esta estructura constituye un sistema de sellado entre las células vecinas altamente eficaz, de tal manera que la mayor parte de las moléculas hidrosolubles de medio y alto peso molecular y todas las macromoléculas ven impedido su paso a través de esta vía.

TRANSPORTE MEDIADO: El paso de estos fármacos esta mediado por proteínas integrales que forman parte de la membrana y que se conocen con el nombre de portadores. Un fármaco que se absorbe por transporte mediado se une a una zona específica de la molécula del portador, formándose un complejo fármaco – portador. Por lo tanto, este proceso implica tres pasos: unión del fármaco al portador, cambio conformacional en el portador y disociación del fármaco del

complejo fármaco – portador. El transporte mediado se caracteriza por su selectividad y saturabilidad. El número de moléculas que se absorben depende del número de portadores existentes en la membrana absorbente.

Dos compuestos parecidos estructuralmente pueden competir por su unión al portador, inhibiendo la absorción de uno de ellos o de ambos, se trata por tanto de un fenómeno de inhibición competitiva que se podrá reflejar en una pérdida de biodisponibilidad y en la consiguiente reducción de los efectos terapéuticos por parte del fármaco administrado.

A bajas concentraciones generalmente el proceso de transporte mediado se desarrolla a mayor velocidad que el proceso de difusión pasiva. Se ha comprobado que existen dos tipos de transporte mediado: el transporte activo y la difusión facilitada. El transporte activo se caracteriza por realizarse en contra de gradiente de concentración y por tanto se requiere consumo de energía para llevar a cabo el proceso. Esta energía proviene del metabolismo celular.

TRANSPORTE POR PAR DE IONES: Existen algunos fármacos que son electrolitos fuertes o moléculas altamente ionizadas y que mantienen su carga a cualquier pH fisiológico. Estos compuestos difícilmente pueden penetrar por difusión simple a través de la membrana lipídica. Sin embargo, cuando se unen a compuestos de carga contraria forman un par iónico cuya carga global es nula. Este complejo neutro difunde más fácilmente a través de la membrana. La formación de pares de iones se puede aprovechar para facilitar la absorción de fármacos.

PINOCITOSIS: Es un proceso que permite el paso de grandes moléculas a través de la membrana. Durante este proceso de transporte la membrana forma una vesícula hacia el interior, englobando al fármaco. Se trata de un tipo de proceso minoritario en la absorción de fármacos.(17)

III.2.1.1.-Factores que afectan la absorción

CONCENTRACIÓN. La concentración de un fármaco en un preparado puede tener un peso importante sobre la velocidad de absorción, la velocidad de difusión de un fármaco desde el sitio de administración es directamente proporcional a la concentración. Los fármacos con una hidrosolubilidad baja rápidamente saturan los líquidos gastrointestinales, de modo que la velocidad de absorción tiende a alcanzar un límite a medida que aumenta la dosis. Los fármacos que se administran por vía subcutánea o intramuscular pueden no mostrar siempre una relación lineal directa. (17)

ESTADO FÍSICO DEL PREPARADO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN. La velocidad de absorción de un fármaco puede ser afectada en gran medida por la velocidad con la cual el fármaco resulta disponible para el líquido biológico en el sitio de administración. Las propiedades fisicoquímicas intrínsecas, tales como la solubilidad y la termodinámica de la solución, afectan la velocidad de disolución a partir de una forma sólida.(17)

SUPERFICIE DE ABSORCIÓN. Las diferentes áreas de absorción proporcionadas por las diversas vías explican, las diferencias en las velocidades de absorción por esas vías. La gran superficie alveolar de los pulmones permite la absorción extremadamente rápida de gases, vapores y soluciones aerosol por ejemplo.(17)

VASCULARIZACIÓN Y FLUJO SANGUÍNEO. En un tejido altamente vascularizado, la molécula de fármaco tarda menos tiempo en atravesar, una vez que llega a sangre la difusión la determina la velocidad del flujo sanguíneo.(17)

MOVIMIENTO. Ayudan en la separación y dispersión en la masa del fármaco. El movimiento favorece la absorción, aumentando el área de superficie.

MOTILIDAD Y VACIAMIENTO GÁSTRICOS. La motilidad del estómago, es un factor importante, el retardo de la absorción producida por los alimentos se debe, a que prolongan el tiempo de vaciado. El tiempo de vaciado causa un retardo de la absorción de los fármacos, que puede ser desfavorable de acuerdo con lo que se desee.(17)

SOLUBILIDAD Y FIJACIÓN.- La baja solubilidad es resultado de una menor velocidad de separación de las moléculas de fármaco respecto de la fase no dispersa. Algunos fármacos pueden unirse con sustancias naturales en el sitio de aplicación o cerca de él.(17)

VEHÍCULOS Y ADYUVANTES DE LA ABSORCIÓN. Los fármacos que deben aplicarse en forma tópica en la piel y las mucosas a menudo se disuelven en vehículos con los que se pretende aumentar la penetración. (a) el efecto del vehículo que altera la hidratación de la queratina en la capa que actúa como barrera; (b) el efecto del vehículo; (c) el coeficiente de partición del fármaco; (d) la permeabilidad de la piel; (e) la permeabilidad de la piel al vehículo.(17)

➤ **Distribución:**

La distribución es el proceso de transferencia reversible del fármaco desde la sangre a distintas estructuras extravasculares del organismo; esto es, distintos fármacos. Dicho proceso está condicionado tanto por las características físico-químicas del principio activo como por numerosos factores fisiológicos y patológicos relacionados con el individuo que recibe el fármaco. Entre los factores fisiológicos cabe citar la edad, el sexo y el peso corporal. En cuanto a los estados patológicos, todos aquellos que modifican el flujo sanguíneo a los diferentes tejidos corporales, alteran la permeabilidad de las membranas biológicas o provocan cambios en la relación de volúmenes entre componentes acuosos y no acuosos del organismo.

Se distingue una fase inicial de distribución, que refleja la intervención de gasto cardiaco y el flujo sanguíneo regional. El corazón, el hígado, los riñones, el encéfalo y otros órganos con riego abundante reciben gran parte del fármaco en los primeros minutos de haberse absorbido.

La distribución también puede tener limitaciones por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina en el caso de fármacos ácidos, y glucoproteína alfa-1-ácida en el de medicamentos alcalinos. Un agente que se liga de manera extensa y ávida tiene acceso limitado a los sitios celulares de acción y por eso se metaboliza y elimina con lentitud. (17)

A los distintos componentes celulares sanguíneos. Se trata pues de un proceso cinético complejo en el que están implicados diferentes mecanismos de transporte o transferencia de materia como son:

- ⌘ Convección (transporte del fármaco con el torrente circulatorio).
- ⌘ Dispersión en los diferentes espacios acuosos corporales.
- ⌘ Paso a través de membranas de diferente naturaleza (vasculares y celulares).
- ⌘ Procesos de unión a estructuras plasmáticas y tisulares.

Como resultado de todos estos procesos cada fármaco presenta unas características diferentes de distribución que quedarían perfectamente definidas si se conociera el grado y velocidad de acceso del mismo a todos y cada uno de los órganos tejidos y fluidos corporales.

Para caracterizar el proceso de distribución en toda su extensión sería necesario disponer de las curvas de concentración del fármaco en todos los espacios corporales lo que resulta extremadamente complejo y difícil de obtener en humanos. No obstante, en ningún caso resulta necesario conocer el grado de concentración celular y la velocidad de distribución en todos los tejidos corporales y generalmente es suficiente con establecer la cinética de distribución en un número reducido de tejidos que constituyen órganos diana o blanco o sobre los que se produce la acción toxicológica del fármaco.

Definición del concepto de volumen aparente de distribución de un fármaco

El agua constituye aproximadamente $2/3$ del total del peso corporal de un adulto. Además del peso, el agua corporal depende de otros factores como son la edad, sexo y grado de obesidad. El fluido extracelular incluye toda el agua corporal que se localiza fuera de las células y está constituido por el fluido intersticial, el plasma sanguíneo y el denominado fluido transcelular (fluido cerebroespinal, fluidos intraoculares y fluidos del tracto gastrointestinal). De acuerdo con estos volúmenes acuosos del organismo, el volumen de distribución real de los fármacos en un individuo adulto sano podría tomar los siguientes valores:

- ⌘ 3,5 litros: para fármacos que no presentan capacidad de paso a través de las membranas vasculares ni celulares y, por tanto, quedan confinados en el espacio acuoso vascular.
- ⌘ 15,5 litros: para aquellos fármacos capaces de salir del espacio vascular pero sin capacidad de paso a través de las membranas celulares.
- ⌘ 42 litros: para aquellos fármacos con capacidad de atravesar todo tipo de membranas biológicas del organismo.

El volumen de distribución aparente se define como la constante de proporcionalidad que define la relación entre cantidad y concentración de fármaco en el organismo a un tiempo dado.

Se trata de un valor aparente porque se calcula considerando que la concentración es homogénea en todo el organismo e igual a la concentración medida (generalmente concentración plasmática total); sin embargo, la realidad es otra bien distinta, ya que las concentraciones tisulares generalmente difieren significativamente de unos tejidos a otros y no coinciden con el valor de concentración plasmática media. (17)

Influencia e importancia de la fijación de los fármacos a las proteínas sobre el volumen aparente de distribución.

La unión de fármacos a proteínas puede tener una gran influencia en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que solamente la fracción libre se encuentra en disposición de acceder a los receptores y por lo tanto ser eficaz.

En general, la mayoría de los fármacos se unen a proteínas plasmáticas en algún grado. Sin embargo, la unión a proteínas no juega un papel significativo en la farmacocinética hasta que alcanza o excede 80%. Esto es porque cambios transitorios en la unión a proteínas producen un aumento o una disminución significativos en la concentración libre (no unida) del fármaco si la mayor parte de éste se une normalmente a proteínas.

La unión a proteínas está generalmente determinada por la medición de la cantidad de fármaco que está libre en solución, cuando se añade una cantidad de solución conocida al plasma humano y se expresa como una relación (porcentaje) de la concentración del fármaco unida, dividida por la concentración de fármaco total. El efecto de la unión a proteína en la distribución y actividad es compleja. En parte, esto es debido a que algunas uniones a proteínas son de alta afinidad (por ejemplo, a la glicoproteína ácida α) y algunas son de baja afinidad (por ejemplo, a albúmina).

Clasificación de las proteínas a las cuales se pueden unir los fármacos: plasmáticas e hícticas o titulares

A continuación se presentan tres características importantes en relación con la cantidad de medicamento en el plasma, en los depósitos hícticos y en lugar de acción:

1. Parte del medicamento está ligado y parte está libre
2. El proceso de fijación del medicamento es reversible
3. Solo la fracción libre pasa libremente a través de las membranas que separan los distintos compartimientos.

Fijación a proteínas plasmáticas. Una vez que el fármaco (lega a circulación sistémica, bien porque se haya administrado por vía endovenosa o bien porque haya sufrido un proceso de absorción tras su administración por vía oral u otra vía extravascular, se produce una distribución del mismo en las células sanguíneas, proteínas plasmáticas y agua plasmática. Solamente la fracción libre del fármaco se encontrará en disposición de abandonar el espacio vascular para difundir al espacio extravascular y alcanzar los distintos órganos y tejidos, donde se fijará con mayor o menor intensidad a las proteínas u otros componentes tisulares.

La interacción más importante, en el torrente sanguíneo, se produce a nivel de proteínas plasmáticas, las cuales pueden fijar moléculas de fármacos, principalmente mediante uniones físicas reversibles tales como puentes de hidrógeno o fuerzas de Van der Waals. Los aminoácidos que componen la proteína tienen grupos carboxilo, hidroxilo, etc., responsables de la interacción reversible con fármacos. El plasma humano contiene más de 60 proteínas de las cuales las más importantes desde el punto de vista de la fijación de fármacos son:

a) La albúmina. Es la más abundante y la máxima responsable de la fijación de fármacos. Su peso molecular es 69.000 daltons. A pesar de su elevado peso molecular la albúmina no se encuentra exclusivamente en plasma, que contiene el 40% del total de esta proteína, sino que presenta una amplia distribución

extravascular. En condiciones normales los niveles plasmáticos de albúmina son de 35-45 g/l. Aunque la albúmina fija una gran variedad de fármacos, desempeña un papel fundamental en la fijación de fármacos neutros y ácidos débiles. El sitio de unión de los ácidos es el grupo N-terminal de las proteínas mientras que algunas bases parecen fijarse de una forma inespecífica.

Se han descrito cinco sitios de unión en la molécula de albúmina plasmática:

Sitio I. A él se unen fármacos de estructura diversa tales como la warfarina, fenilbutazona, ácido valproico, etc. La capacidad para desplazar a la warfarina se ha utilizado como criterio de unión al sitio I.

Sitio II. Más específico que el anterior. A él se unen el diazepam y los ácidos carboxílicos tal como el ibuprofeno, ketoprofeno, etc. El diazepam se ha utilizado como marcador de este sitio de unión.

Sitios III y IV. El tercer sitio de unión corresponde al tamoxifeno y el cuarto a la digitoxina. Estos tienen una especificidad más limitada y con poca trascendencia clínica.

La alfa-1-glicoproteína. Es la más pequeña de las proteínas plasmáticas. Es una glicoproteína ácida con un peso molecular de 41.000 dalton y un gran contenido en ácido siálico, lo que le proporciona una naturaleza ácida y un bajo pKa. Su concentración plasmática oscila entre 0,4-1,0 g/l, produciéndose un aumento cuando existe un proceso inflamatorio, un proceso maligno o stress y disminuyendo en caso de trastornos hepáticos o renales. Fija principios activos básicos tales como la imipramina, lidocaína, propranolol y quinidina. La glicoproteína ácida alfa, (AAG), una proteína plasmática inducible, reduce la proteína antiretroviral in vitro de un número de inhibidores de proteasa HIV por un factor de 10 ó más. Este efecto es probablemente mediado por unión de alta afinidad del fármaco con la proteína.

Lipoproteínas alfa y beta. Son moléculas de gran tamaño, cuyo peso molecular alcanza y a menudo sobrepasa, los 2.500.000 daltons para las beta-lipoproteínas.

Contienen cantidades importantes de lípidos, lo que explica su baja densidad en comparación con otras proteínas plasmáticas. Su concentración plasmática es muy variable dependiendo del sexo, edad, dieta y procesos patológicos entre otros factores. Estas proteínas fijan, principalmente, fármacos muy liposolubles, con un elevado volumen de distribución y generalmente de naturaleza básica.

Globulinas. Las alfa, beta y gama globulinas constituyen un grupo importante de proteínas con capacidad para fijar fármacos. Su peso molecular varía según la clase a la que pertenezcan.

Unión a componentes tisulares: La concentración plasmática de un fármaco va a depender tanto de su capacidad de unión a proteínas plasmáticas como de la unión a componentes tisulares. Una sustancia puede presentar un elevado grado de unión a proteínas y al mismo tiempo acumularse a nivel tisular si la afinidad por los componentes tisulares es mayor que por los plasmáticos.

Muchos fármacos, entre ellos los antineoplásicos y algunos antimaláricos, se unen al ADN, intercalándose entre los pares de bases de la estructura helicoidal doble.

Las sustancias liposolubles se acumularán en el tejido adiposo de acuerdo con el valor del coeficiente de reparto aceite/agua que presenten. (17)

Tipos de enlaces químicos por los cuales se pueden unir los fármacos a una proteína.

Casi todos los fármacos se fijan de forma reversible a las proteínas, en todo el organismo. Las fuerzas fisicoquímicas responsables de esta fijación son, en orden decreciente de intensidad, las siguientes:

1. Enlaces covalentes: se comparten electrones entre dos átomos.
2. Enlaces iónicos: se forman entre iones de carga opuesta.
3. Puentes de hidrógeno: se enlaza el hidrógeno al oxígeno o nitrógeno.

4. Fuerzas de Van der Waals: cuando dos átomos se aproximan mucho. Éstas últimas son las más débiles de todas las fuerzas de fijación y en realidad no se pueden medir directamente.

Sin embargo, si un fármaco reacciona con la proteína en una serie de puntos, a través de los distintos tipos de enlaces mencionados, la combinación de todos ellos es suficiente para la formación del complejo reversible fármaco-proteína.

Sitios de depósito de los fármacos diferentes a las proteínas

Algunos fármacos se almacenan en el tejido conectivo porque se fijan a los grupos fuertemente iónicos de los mucopolisacáridos. Medicamentos como los metales pesados y las tetraciclinas se acumulan en los huesos y en los dientes, aunque se desconoce la naturaleza de este depósito. Fármacos que no se fijan de manera significativa a otras moléculas, pueden utilizar el agua del organismo como reservorio. Otro órgano de depósito cuya importancia es limitada es el tracto gastrointestinal.

Fijación a células sanguíneas. Dentro de este tipo de fijación la que tiene una mayor relevancia es la que se produce en los glóbulos rojos, aunque también se ha encontrado que los lisosomas de algunos leucocitos pueden acumular concentraciones de fármacos básicos hasta 400 veces superiores a las plasmáticas. La membrana que rodea a las células sanguíneas solamente es permeable a sustancias altamente liposolubles. Una vez que estas sustancias han entrado al interior de las células pueden unirse a los componentes intracelulares. Por ejemplo, la clorotalidona se une en un 98% a los hematíes debido a su interacción con la anhidrasa carbónica.

Una situación más compleja se presenta cuando el fármaco se fija en una elevada proporción a estructuras intracelulares o cuando la velocidad de difusión a través de la membrana de los glóbulos rojos es intermedia entre la de la inulina y la petidina. En estos casos se precisaría un análisis particular de las concentraciones

plasmáticas, sanguíneas y de la permeabilidad de membrana para ese fármaco en concreto.

Indicación y descripción de los factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos que afectan la distribución de los fármacos.

Factores farmacológicos. La distribución de los fármacos depende esencialmente de cinco factores, que son:

- ⦿ Propiedades físico-químicas del fármaco.
- ⦿ Fijación a las proteínas plasmáticas.
- ⦿ Flujo sanguíneo a los tejidos.
- ⦿ Permeabilidad de las membranas Afinidad, del fármaco por los tejidos.

Factores fisiológicos y patológicos

A) Edad

El peso relativo de varios tejidos y órganos corporales cambia a lo largo del proceso de maduración. El agua corporal total, expresada como porcentaje del peso corporal, disminuye significativamente durante el primer año de vida y además, durante este período se produce un cambio en las proporciones de fluidos extra e intracelular pasando de un predominio del fluido extracelular a predominar el fluido intracelular.

Entre los factores responsables del menor grado de unión a proteínas de los fármacos en recién nacidos están los siguientes:

- ⦿ Persistencia de proteínas séricas fetales.
- ⦿ Hipoproteinemia (sobre todo en prematuros).
- ⦿ Presencia de ligandos adicionales, como bilirrubina.
- ⦿ Interacción entre albúmina y globulinas propias del desarrollo.

La afinidad por tejidos específicos no está muy estudiada; sin embargo existen datos para algunos fármacos, como la digoxina, cuyos niveles en miocardio son mucho más elevados en recién nacidos que en adultos.

En lo que se refiere a las proteínas plasmáticas, se mantienen los niveles totales, pero a costa de una disminución de la albúmina y un incremento de las alfa-1 glicoproteínas. Estos cambios en las proteínas están, además, relacionados con el grado de movilidad del paciente, siendo mucho más acusados en pacientes que no realizan ningún tipo de actividad física que en aquéllos con actividad física de la misma edad.

B) Peso, Talla y Relación Tejido Magro/Tejido Graso.

La obesidad provoca una disminución del contenido total acuoso que puede llegar en ocasiones hasta valores del 45%. En individuos con una cantidad mínima de tejido adiposo, que poseen un peso corporal ideal (PCI), el volumen sanguíneo medio es de 79 ml/kg \pm 10%. A medida que aumenta la presencia de grasa, este valor disminuye progresivamente debido al escaso volumen vascular que presenta el tejido adiposo.

Para un volumen extracelular estándar (unos 15 litros) el volumen sanguíneo es de unos 5 litros. Si aumenta el volumen extracelular de forma moderada (hasta unos 22 litros) se mantiene la relación de volúmenes, pero a partir de 22 litros el aumento progresivo de volumen extracelular no produce nuevos incrementos del volumen sanguíneo y el volumen adicional se acumula en los tejidos formando edema.

Otras patologías

Insuficiencia cardíaca: La respuesta del sistema nervioso autónomo a la insuficiencia cardíaca puede provocar alteraciones de la distribución. Se produce una regulación autónoma del flujo sanguíneo, de forma que una mayor proporción del gasto cardíaco va al cerebro y al tejido miocárdico y un menor porcentaje va al riñón, músculo y órganos no esplénicos. Dentro del riñón hay un reajuste del

sistema circulatorio que desde las nefronas corticales a las yuxtaglomerulares. El tejido muscular esquelético, debido a su gran volumen constituye un tejido de captación importante para la mayoría de los fármacos; una reducción del flujo sanguíneo se traducirá en una reducción de la velocidad y el grado de captación del fármaco por parte del tejido.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal provoca una disminución de los niveles totales de fenitoína en sangre y a la vez un aumento de los niveles plasmáticos de fármaco libre. En situaciones de insuficiencia renal grave el porcentaje de fármaco libre se incrementa hasta un 25-30%. Por lo tanto para que se mantengan los niveles de fármaco libre en el margen 1/2mg/l, los niveles plasmáticos deben disminuir hasta 3-7 mg /l de acuerdo con esto, el margen terapéutico de fenitína disminuye a medida que lo hace la función renal, ya que la fracción libre aumenta y, por tanto, los niveles plasmáticos totales tóxicos o terapéuticos son más bajos.

Pacientes quemados: Las grandes quemaduras inducen importantes cambios en el organismo; no solo la piel se ve afectada, sino también órganos y tejidos. En la fase aguda, se produce una pérdida de fluido vascular como consecuencia de la destrucción de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una disminución drástica del gasto cardíaco y una situación de hipoperfusión tisular. Se produce una reacción inflamatoria que lleva a la formación de edema debido a:

- ⦿ Dilatación de los vasos y aumento de la presión a través del capilar.
- ⦿ Aumento de la actividad osmótica en el tejido quemado.
- ⦿ Aumento de la permeabilidad de los capilares sanguíneos a macromoléculas.

Factores fisiológicos que afectan a la concentración de proteínas plasmáticas:

La gestación. A medida que avanza el estado de gestación se produce una disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas de albúmina y gamma-globulina, hasta el final del embarazo. Por el contrario, la alfa 1 glicoproteína aumenta al final del embarazo.

Se ha demostrado que fármacos como el ácido valproico, el fenobarbital, el ácido acetilsalicílico, el diazepam etc, presentan un menor grado de unión a proteínas a medida que avanza la gestación, pero parece ser que esta disminución no es únicamente debida a la menor concentración plasmática de la albúmina, sino también a que se produce una pérdida de capacidad de los sitios de unión para fijar fármacos, bien por cambios estructurales en la molécula de proteína o por la existencia de un antagonismo competitivo entre los fármacos y sustancias endógenas, tales como lípidos o ácidos grasos libres.

Factores patológicos: en procesos agudos se han encontrado niveles más bajos de albúmina y niveles más elevados de gamma-globulinas, como consecuencia de la reacción del organismo al proceso patológico. Así mismo se ha observado que procesos tales como el infarto de miocardio, la neumonía, las fiebres reumáticas, las peritonitis etc., cursan con niveles bajos de albúmina.

Las quemaduras ocasionan una importante hipoalbuminemia. Ello se debe, en primer lugar, a que la piel es el tejido con mayor contenido en albúmina extravascular y por lo tanto la destrucción de una porción apreciable de piel produce una pérdida significativa de albúmina intersticial. Y en segundo lugar porque cuando existen grandes superficies quemadas aumenta la permeabilidad capilar, produciéndose un paso de la albúmina del compartimiento intravascular al extravascular.

La hipoalbuminemia en la fibrosis cística es, generalmente, causada por dilución de la albúmina en un mayor volumen de distribución.

La insuficiencia hepática produce una disminución de los niveles de albúmina como consecuencia de la difusión de la proteína a los espacios intersticiales y a una disminución de su síntesis. La naturaleza de la enfermedad, así como su

grado de gravedad, van a determinar la importancia de la modificación proteica. En la insuficiencia renal se produce una importante eliminación urinaria de albúmina. En condiciones normales los capilares glomerulares, al igual que el resto de los capilares, permitirán el paso del fármaco libre pero reo de las proteínas plasmáticas, sin embargo, cuando existe una enfermedad renal crónica, que afecta a los glomérulos y túbulos, se produce filtración de proteínas que da lugar a una pérdida de albúmina. Estados de hiperalbuminemia son mucho menos frecuentes y generalmente aparecen asociados a enfermedades mentales tales como la esquizofrenia y la psicosis.

➤ **Metabolismo:** La biotransformación es una de las principales vías de eliminación de fármacos de que dispone el organismo; interacciones en el metabolismo de los fármacos provocan un aumento o disminución de la cantidad de medicamento disponible para actuar, según el metabolismo sea inhibido o inducido. A este nivel son importantes las interacciones no sólo entre fármacos sino con otras sustancias como el alcohol o el tabaco.

Los efectos de la modificación de la biotransformación son mayores en fármacos administrados por vía oral debido al paso hepático obligatorio. La inducción del metabolismo de un fármaco aumenta su aclaramiento, disminuye su concentración y su actividad terapéutica. Los principales inductores son los barbitúricos, la fenitoína y la rifampicina. Entre los fármacos cuyo metabolismo se ve modificado por inductores enzimáticos figuran los anticoagulantes orales, corticosteroides, anticonceptivos orales, teofilina, metadona y algunos beta-bloqueantes.

La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media, su nivel estable, la intensidad de su efecto y la posibilidad de efectos tóxicos. Existen inhibidores inespecíficos que afectan a varias reacciones metabólicas y otros específicos frente a un sólo fármaco.

Las reacciones de biotransformación de los fármacos se clasifican según sean de funcionalización (FASE I) o de Biosíntesis (FASE II). Las primeras introducen o exponen un grupo funcional de fármaco original. Por lo regular culminan en la pérdida de actividad farmacológica. Los profármacos son compuestos

farmacológicamente inactivos que se sintetizan con el objeto de hacer llegar la máxima cantidad posible del producto activo a su sitio de acción. Estas sustancias inactivas son transformadas rápidamente en metabolitos biológicamente activos, a menudo por hidrólisis de un enlace éster o amida. Si no se excretan con rapidez por la orina, los productos de las reacciones de fase I pueden combinarse con compuestos endógenos y así formar un conjugado muy hidrosoluble.

Las reacciones de conjugación de fase II culminan en la formación de un enlace covalente entre un grupo funcional en el compuesto original por un lado y ácido glucurónico, sulfato, glutatión, Aminoácidos o acetato por el otro; estos conjugados fuertemente polares suelen ser inactivos y se excretan con rapidez por orina o por heces. (17)

➤ **Eliminación renal:** Los medicamentos se eliminan del organismo, ya sea inalterados o en la forma de metabolitos. Los órganos de excreción, excluidos los pulmones, eliminan con mayor eficiencia compuestos polares que sustancias de gran liposolubilidad. De este modo los fármacos liposolubles no se eliminan con rapidez hasta ser metabolizados en compuestos más polares.

Los riñones son los órganos más importantes para la eliminación de fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas en heces son principalmente fármacos que no se absorbieron por la vía oral o metabolitos excretados en la bilis, que no se reabsorbieron en las vías gastrointestinales.

La excreción de medicamentos a través de la leche materna es importante, no por las cantidades eliminadas, sino porque los productos excretados son fuente potencial de efectos farmacológicos indeseables en el lactante que se alimenta del seno materno. (17)

La capacidad de un fármaco para inhibir la excreción renal de otro depende de una interacción a nivel de los sitios de transporte activo en el túbulo renal, alteración de la capacidad del túbulo para reabsorber iones o modificación de pH urinario.

III.3.-INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Las interacciones farmacodinámicas son consecuencia de modificaciones en la respuesta del órgano efector por mecanismos diversos y pueden actuar en el receptor o el sistema fisiológico. Aunque se han clasificado en sinergias (De adición o potenciación) y antagonismos (competitivo, no competitivo, fisiológico, químico), su multiplicidad.

- a) **Sinergia farmacológica:** se habla de sinergia aditiva cuando el efecto de dos fármacos es igual a los dos administrados por separado. En cambio, cuando la administración conjunta de los fármacos se acompaña de un efecto más potente, se habla de sinergia de potenciación.

- b) **Antagonismo:** Es la disminución del efecto de un fármaco en presencia de otro. Se distinguen dos tipos, competitivo y no competitivo. (8)

Las interacciones farmacológicas pueden originarse debido a la alteración de alguno de los siguientes cuatro procesos:

1. Interacciones a nivel del receptor

Son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo receptor farmacológico (como pueden ser los bloqueantes beta y los beta estimulantes). El desplazamiento de la unión de un fármaco a su receptor por parte de otro fármaco origina una disminución o pérdida del efecto de primero.

Se pueden interferir las acciones de sustancias endógenas como es el caso de los anticolinérgicos, antihistamínicos, bloqueantes adrenérgicos y antiestrógenos; o también se pueden antagonizar las acciones excesivas de otros fármacos.(6)

2. Fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico

Estas interacciones son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema, órgano, célula o enzima, pero por diferentes mecanismos, y pueden originar indistintamente un incremento o una reducción de la respuesta

final por ejemplo, los diuréticos pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos.

En el sistema nervioso central se conoce muy bien la potenciación de los efectos depresores de los hipnóticos mediante la administración simultánea de alcohol, opiáceos, antihistamínicos, antidepresivos y ansiolíticos.

En el área cardiovascular, fármacos como los diuréticos o los betabloqueantes potencian los efectos hipotensores de otros antihipertensivos por contrarrestar mecanismos compensadores, lo que constituye la base de su utilización en clínica.(6)

3. Alteraciones del balance hidroelectrolítico

Los cambios hidroelectrolíticos que se producen en un organismo como consecuencia de la acción de un fármaco pueden dar lugar a alteraciones en los efectos de otros fármacos, principalmente de aquellos que actúan a nivel del miocardio, la transmisión neuromuscular y el riñón, por ejemplo, la digoxina presenta un elevado potencial arritmogénico en presencia de una hipopotasemia inducida por el empleo de diuréticos.(6)

4. Interacción a nivel del mecanismo de transporte celular

Un claro ejemplo de este tipo de interacción lo representan los antidepresivos tricíclicos que, al bloquear la recaptación de noradrenalina a nivel de la terminación nerviosa simpática, potencian los efectos de la adrenalina sobre la tensión arterial.(6)

CAPITULO IV.- TIPOS DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Las interacciones farmacológicas más conocidas son las que ocurren entre combinaciones de dos o más medicamentos sin embargo existen otros tipos de interacciones que también son importantes durante la terapia farmacológica de los pacientes.

Una interacción farmacológica puede ocurrir en combinaciones de medicamentos con uno o más componentes de los alimentos ingeridos por el paciente, este tipo de interacciones se conoce como interacción medicamento-alimento.

Así también un fármaco puede interactuar con el alcohol o con algunos componentes del cigarro, originando así las interacciones medicamento-alcohol y medicamento-tabaco respectivamente.

IV.1- MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Las interacciones entre fármacos son cambios que se producen en los efectos de un fármaco debidos a la ingestión simultánea de otro fármaco (interacción fármaco-fármaco o interacciones medicamentosas) o a los alimentos consumidos (interacciones fármaco-alimento). El espectro de las interacciones fármaco-fármaco es tan amplio que puede ir desde los que no tienen importancia clínica alguna o ausencia de reportes sobre alguna implicancia terapéutica, hasta aquellas interacciones que representan riesgo de reacción adversa severa para el paciente.

La interacción puede ocurrir de varias formas. Un fármaco puede duplicar o bien oponerse al efecto de otro, o bien alterar la velocidad de absorción, metabolismo o excreción de otro fármaco.

A veces, dos fármacos ingeridos simultáneamente tienen efectos similares, llegándose a una duplicación terapéutica. Una persona puede tomar dos fármacos con el mismo principio activo inadvertidamente. Esto sucede con frecuencia en los fármacos de venta sin prescripción. Por ejemplo, la difenhidramina es un

componente de muchos remedios para alergias y resfriados; es también el principio activo de muchos somníferos. La aspirina puede ser un componente de remedios para el resfriado o productos destinados a aliviar el dolor. (18)

Con frecuencia, se ingieren simultáneamente dos fármacos semejantes pero no idénticos. A veces se hace por indicación médica con el fin de obtener mayores resultados.

Descontando las interacciones medicamentosas beneficiosas, a pesar de existir en teoría un sinnúmero de interacciones, no todas son relevantes o se manifiestan clínicamente como un problema relacionado a medicamentos (PRM) que es necesario conocer. Los factores que actúan para que una interacción entre fármacos sea clínicamente relevante son los siguientes:

1) Índice o rango terapéutico del fármaco: amplio rango terapéutico permite grandes variaciones plasmáticas sin producción de reacciones adversas medicamentosas (RAMs). Los medicamentos con un estrecho rango terapéutico (relación de toxicidad y concentración mínima efectiva menor de 2 a 1 ó menos) son más susceptibles de producir RAMs originados por una interacción fármaco-fármaco.

2) Afinidad de la enzima al fármaco: una alta afinidad previene el desplazamiento por otro fármaco.

3) Dosis utilizada: altas dosis de uno de los fármacos requieren dosis aun mayores del otro medicamento interactuante, para producir un efecto de desplazamiento.

4) Factores relacionados al paciente: edad, sexo, enfermedad, polifarmacia, etc. (18)

IV.2.- MEDICAMENTO-ALIMENTO

Se puede definir la interacción entre medicamentos y alimentos como la que resulta en la aparición de un efecto farmacológico, tóxico o terapéutico de intensidad mayor o menor de la esperada, que se presenta como consecuencia de la acción o presencia de un alimento sobre un fármaco o viceversa.

Las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden considerar como el resultado de las interferencias posibles entre los tres agentes presentes cada vez que se utilizan los medicamentos: el paciente, el medicamento y el alimento/nutriente.

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS ALIMENTOS: Tanto la composición de la dieta, expresada en la proporción relativa de grasas, proteínas y carbohidratos, como el volumen de líquido que se ingiere, son los factores decisivos de las interacciones de los alimentos y los medicamentos.

Existen componentes en la dieta que tienen una gran importancia en la inducción de interacciones con los medicamentos. Así sucede con los alimentos con alto contenido en tiramina, o con alto contenido en sodio y potasio, alimentos ricos en fibra, con leche y derivados lácteos, con zumos de frutas, café, etc.

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS FARMACOS: Se pueden considerar dependientes de sus características farmacológicas, por ejemplo un índice terapéutico estrecho o una curva dosis-respuesta de pendiente pronunciada. En este tipo de fármacos, como digoxina, anticoagulantes orales o teofilina, pequeñas variaciones en sus concentraciones plasmáticas se acompañan de grandes modificaciones en la respuesta terapéutica.

FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE: La respuesta farmacológica puede variar en función de factores genéticos, la edad del paciente, el sexo, estados fisiológicos (embarazo), patológicos o de estados carenciales.

Se pueden denominar así a las interacciones entre alimentos y medicamentos cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se modifica de tal manera que se necesite un reajuste en la posología del medicamento u otra intervención médica. Se pueden clasificar por el tipo de mecanismo que explica la interacción: FARMACOCINETICO y FARMACODINAMICO.

Los alimentos pueden modificar la farmacocinética de los medicamentos, por diversos mecanismos; pueden alterar el proceso de absorción, distribución, metabolismo o su excreción. El segundo grupo de interacciones entre medicamento y alimentos está formado por las interacciones que resultan en modificaciones de su farmacodinamia.

IV.3.- MEDICAMENTO-ALCOHOL

Suele ser conocido por los pacientes el potencial de efectos adversos que puede tener el consumo de alcohol durante un tratamiento farmacológico y es una pregunta habitual el conocer si está permitido tomar alcohol mientras se toma un determinado fármaco.

El alcohol etílico o también conocido como etanol es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo industrializado. A dosis moderadas es un ansiolítico socialmente aceptado; tras ingerir pequeñas cantidades se registra una relajación y desinhibición del individuo con una mayor capacidad para relacionarse.

No obstante, si se mantiene la ingesta de alcohol, se produce una pérdida gradual del control, con progresiva disminución de la conciencia y en último extremo puede llegar a producirse la muerte por depresión respiratoria. Todos estos efectos no son más que la muestra de la creciente y profunda depresión del sistema nervioso central (SNC) que provoca el consumo de alcohol.

El consumo de alcohol etílico puede modificar de forma importante el efecto de los fármacos (Véase tabla 2). El metabolismo de los fármacos se altera de forma distinta cuando el consumo es agudo o crónico.

En pacientes que consumen alcohol de manera crónica se produce una inducción de las enzimas hepáticas que da lugar a un aumento de la tasa de biotransformación y una disminución de la actividad de algunos fármacos como, warfarina, acetaminofén, antidiabéticos orales y rifampicina. Por este motivo, los alcohólicos presentan tolerancia a estos medicamentos y necesitan dosis más altas de estos fármacos para conseguir el efecto terapéutico deseado, excepto si llegan a una situación de cirrosis hepática en la que está disminuida la función hepática y por lo tanto la biotransformación.

Por el contrario, el consumo agudo de alcohol es decir, de forma ocasional, produce la inhibición de las enzimas hepáticas involucradas en la biotransformación, observándose un aumento de las concentraciones de algunos fármacos como benzodiazepinas, fenobarbital, fenitoína, clorpromacina, clometiazol y ciclosporina, pudiendo prologarse su actividad farmacológica así como una mayor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, la ingesta aguda de alcohol con fármacos depresores del SNC como son los fármacos ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, entre otros, produce una mayor alteración psicomotora porque además de la inhibición del metabolismo se potencia el efecto depresor del SNC de cada uno de ellos.

El alcohol también puede aumentar el riesgo de lesiones de la mucosa gástrica además de prolongar el tiempo de hemorragias cuando se ingiere conjuntamente con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

El alcohol tampoco se debe ingerir con acetaminofén ya que se incrementa el potencial tóxico a nivel hepático de este analgésico-antipirético tan ampliamente utilizado tanto en la población pediátrica como en el adulto.

En otras situaciones se ha observado que al administrarse alcohol y ciertos medicamentos conjuntamente, se inhibe el metabolismo del alcohol, esto hace que la concentración del alcohol etílico en sangre, aumente de manera desproporcionada lo que provoca una serie de manifestaciones clínicas desagradables en el paciente tales como náuseas, vómitos, sudoración y enrojecimiento de la cara, a los pocos minutos de la ingestión alcohólica, este fenómeno se conoce como efecto antabuse. Entre estos medicamentos están el disulfiram, algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetán), la clorpropamida, el ketoconazol y el metronidazol.

Cabe destacar que esta reacción puede producirse cuando ciertos medicamentos se administran conjuntamente con el alcohol o con fármacos que en su forma de presentación contengan alcohol como por ejemplo los elixires, incluso 72 horas después de haber finalizado el tratamiento. Cuando el alcohol se ingiere antes que el fármaco no se produce este efecto antabuse.

Para finalizar y contrario a lo anteriormente mencionado la ingestión de alcohol en una proporción adecuada puede mejorar la actividad farmacológica de algunos medicamentos, como los utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial.

TABLA 2.- Efectos farmacológicos originados por la interacción fármaco-alcohol

Posible Interacción	Posible Consecuencia
Alcohol-Acido acetilsalicílico Alcohol-Acetaminofén	Riesgo de lesiones de la mucosa gástrica Riesgo de hepatotoxicidad
Alcohol-Analgésicos Opiodes	Riesgo de depresión respiratoria del SNC
Alcohol-Antihistamínicos	Alteración significativa de la función motora
Alcohol-Barbitúricos	Depresión del SNC y depresión respiratoria
Alcohol-Benzodiacepinas	Potencia efecto depresor del SNC
Alcohol-biguaninas antidiabéticas	Posible riesgo de hipoglicemia
Alcohol-Cefalosporina	Efecto antabuse
Alcohol-Cimetidina	Riesgo de intoxicación etílica
Alcohol-Fenitoína	Aumentan los niveles séricos de fenitoína, con riesgo de toxicidad
Alcohol-Fenobarbital	Aumentan los niveles séricos de fenobarbital, con riesgo de toxicidad
Alcohol-Ketoconazol	Efecto antabuse y riesgo de hepatotoxicidad
Alcohol-Metronidazol	Efecto antabuse
Alcohol-Penicilina G Alcohol-Rifampicina	Disminución de la actividad farmacológica de la penicilina G y de la rifampicina respectivamente
Alcohol-Warfarina	Disminución de la actividad farmacológica de la warfarina

IV.4.- MEDICAMENTO-TABACO

El humo del tabaco contiene Benzo-a-pireno y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos, que al ser inhalados por un individuo actúan como inductores enzimáticos, específicamente inducen enzimas CYP1A, alterando el metabolismo de los fármacos.

La inducción da como resultado una aceleración del metabolismo y, en general, una reducción de la actividad farmacológica del inductor y de los fármacos que se administran de manera simultánea con él.(18)

TABLA 3.- Acciones y efectos originados por la interacción fármaco-tabaco

MEDICAMENTO	ACCION DEL TABACO	ALTERACION
<i>Antagonistas H2:</i> Cimetidina, ranitidina.	- EFECTO	Existe el riesgo de disminución de la actividad antiulcerosa de los antagonistas H2.
<i>Anticonceptivos hormonales</i>	TOXICIDAD	La administración de anticonceptivos orales en mujeres fumadoras puede dar lugar a una potenciación del riesgo de padecer accidentes tromboembólicos. Se recomienda no fumar durante los tratamientos con anticonceptivos orales, o estudiar la posibilidad de utilizar otras medidas anticonceptivas.
<i>Antidepresivos tricíclicos:</i>	- NIVELES PLASMATICOS	Aunque los hidrocarburos policíclicos presentes en el tabaco pueden dar lugar a una inducción del

<p>Amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina</p>		<p>metabolismo hepático de los antidepresivos, no parece ser necesarios cambios en la dosificación en individuos fumadores, ya que los niveles plasmáticos de fármaco libre (forma activa) se ven aumentados, lo que puede dar lugar a un efecto compensatorio.</p>
<p><i>Antivirales inhibidores de la proteasa:</i></p> <p>Ritonavir</p>	<p>- NIVELES PLASMATICOS</p>	<p>El fabricante informa del posible descenso de los niveles plasmáticos de ritonavir, con posible reducción de la actividad terapéutica. Por consiguiente, puede ser necesario un aumento en las dosis de ritonavir en pacientes fumadores.</p>
<p><i>Benzodiazepinas:</i></p> <p>alprazolam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam.</p>	<p>- NIVELES PLASMATICOS</p> <p>- EFECTO</p>	<p>Aunque existen estudios con resultados contradictorios, parece ser que en determinadas benzodiazepinas puede ser necesario un ajuste de la posología en pacientes fumadores, para conseguir el efecto terapéutico deseado.</p>
<p>Dextropropoxifeno</p>	<p>- EFECTO</p>	<p>Existe el riesgo de pérdida de la actividad analgésica de dextropropoxifeno en individuos fumadores.</p>
<p>Fenilbutazona</p>	<p>- NIVELES</p>	<p>Posible disminución de los niveles</p>

	PLASMATICOS	plasmáticos de fenilbutazona con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de la dosis del medicamento.
Fenotiazinas: Clorpromazina, flufenazina.	- NIVELES PLASMATICOS	El tabaco provoca una disminución de los niveles plasmáticos de clorpromazina y flufenazina, sobre todo en grandes fumadores. En el caso de flufenazina, aunque en su forma de administración intramuscular (decanoato) parece verse menos afectada, también se han registrado incrementos importantes en su aclaramiento. Aunque no se ha establecido su importancia clínica con certeza, parece recomendable un control de la dosificación en pacientes fumadores así como cuando se deje de fumar.
Flecainida	- NIVELES PLASMATICOS	Posible disminución de los niveles plasmáticos de flecainida con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de

		la dosis del medicamento.
Haloperidol	- NIVELES PLASMATICOS	Posible disminución de los niveles plasmáticos de haloperidol con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de la dosis del medicamento.
Heparina	- NIVELES PLASMÁTICOS	Puede darse una disminución de los niveles plasmáticos de heparina con el consiguiente riesgo de pérdida del efecto anticoagulante, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de la dosis del medicamento.
Insulina	- EFECTO	Existe la posibilidad de que se produzca una disminución del efecto antidiabético de insulina al ser administrada a pacientes fumadores. Parece ser que el tabaco puede dar lugar a un aumento de catecolaminas que pueden oponerse a la acción hipoglucemiante así como dificultar la absorción subcutánea de insulina por una posible vasoconstricción periférica. Parece recomendable, por tanto, un

		control de la dosificación en pacientes fumadores, pudiendo ser necesarios aumentos en la dosis de insulina del 15-20% (o hasta un 30% en grandes fumadores), así como cuando se deje de fumar.
Propranolol.	<ul style="list-style-type: none"> - NIVELES PLASMATICOS - EFFECTO 	<p>El tabaco, a parte de provocar una inducción del metabolismo de propranolol, tiene efectos contrarios a los que pretende solucionar la administración del betabloqueante, aumentando el ritmo cardiaco, la presión sanguínea y la isquemia cardiaca.</p> <p>Aunque no existen estudios con otros betabloqueantes, es previsible que la interacción pueda darse con otros fármacos del grupo que se metabolizan principalmente a nivel hepático, como labetalol o metoprolol.</p>
Tacrina	<ul style="list-style-type: none"> - NIVELES PLASMATICOS 	Posible disminución de los niveles plasmáticos de tacrina con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de la dosis del medicamento.

Teofilina	- NIVELES PLASMATICOS	Posible disminución de los niveles plasmáticos de teofilina con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica, debido a la inducción de su metabolismo hepático. En grandes fumadores (20-40 cigarrillos/día), puede ser necesario un aumento de hasta el doble en la dosis de teofilina.
------------------	------------------------------	---

CAPITULO V.- EMBARAZO

El embarazo es el período de tiempo que transcurre entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide y el momento del parto. Comprende todos los procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo del feto en el interior del útero materno, así como los importantes cambios fisiológicos, metabólicos e incluso morfológicos que se producen en la mujer encaminados a proteger, nutrir y permitir el desarrollo del feto, como la interrupción de los ciclos menstruales, o el aumento del tamaño de las mamas para preparar la lactancia.

El embarazo humano dura aproximadamente 40 semanas desde el primer día de la última menstruación o 38 desde la fecundación (aproximadamente 9 meses). El primer trimestre es el momento de mayor riesgo fetal, ya que puede ocurrir aborto espontáneo por razones diversas y es el periodo de mayor susceptibilidad fetal donde pueden ocurrir malformaciones por la ingesta de medicamentos no prescritos adecuadamente.(23)

El inicio del tercer trimestre se considera el punto de viabilidad del feto (aquel a partir del cual puede sobrevivir extraútero sin soporte médico).

El embarazo representa un problema terapéutico único porque hay dos pacientes involucrados, la madre y el feto. Así, una enfermedad materna puede beneficiarse con una determinada actitud terapéutica que a su vez puede ser perjudicial para el feto. Sin embargo, la práctica clínica coincide en que es preferible el beneficio de la madre, aunque intentando siempre minimizar los efectos adversos sobre el feto.

Hoy en día, con los avances terapéuticos y el conocimiento de las enfermedades es frecuente que pacientes con patologías importantes lleguen a la edad reproductiva y sea más frecuente la asociación entre enfermedades y embarazo. La mayor supervivencia y el mejor control de los trastornos médicos permiten que la mujer conciba, y el mejor manejo médico hace posible la supervivencia de la madre y del feto.(12)

Las descripciones farmacológicas están usualmente basadas en el “Humano Estándar”, que es un hombre joven, sano, de aproximadamente 70 Kg. de peso y con 20 % de grasa corporal. Esta concepción aparentemente simplista es razonable desde el punto de vista práctico, pues facilita un estudio que de otra manera sería inabordable; sin embargo, en la práctica clínica debe considerarse a cada paciente de una manera individualizada, tomando en consideración sus aspectos particulares en relación con factores patológicos y fisiológicos. La variabilidad de los factores patológicos prácticamente es dependiente de cada posible enfermedad del paciente. (24)

Debe tomarse en cuenta que en la mujer embarazada no es solamente la madre la que puede ser afectada por los fármacos, sino también el producto, por lo que ambos deben ser considerados ante la posibilidad de cualquier administración de fármacos que deba realizarse.

V.1.- PACIENTES CON RIESGO O PROBABILIDAD DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La gestación cursa con cambios anatómicos y funcionales que tienen una gran importancia y repercusión sobre la fisiología de la mujer. Es preciso reconocer y comprender este tipo de alteraciones para así evitar considerar e interpretar como un hecho patológico lo que no es más que un cambio adaptativo normal. (28)

TABLA 4.- Cambios anatómicos y funcionales durante el embarazo

SISTEMA INVOLUCRADO	CAMBIOS ANATOMICOS
SISTEMA CARDIOVASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del tamaño cardíaco y desplazamiento izquierdo. • Aumento del volumen sanguíneo. • Aumento del gasto cardíaco.

	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la frecuencia cardiaca. • Disminución resistencia vascular periférica. • Aumento de la presión venosa.
SISTEMA GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la presión del esfínter esofágico inferior. • Disminución del tono y motilidad gastrointestinal (prolonga el vaciamiento gástrico y el tránsito) • Aumento del tamaño uterino que provoca desplazamiento craneocaudal del colon y ciego (cambia la localización del apéndice)
APARATO GENITOURINARIO	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del tamaño renal. • Dilatación del sistema colector (más pronunciado en el lado derecho por la dextrorrotación uterina). • Compresión de la vejiga. • Reflujo vesicoureteral. • Aumento del flujo renal plasmático. • Aumento de la filtración glomerular.
SISTEMA HEMATOLOGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del volumen sanguíneo (Hemodilución) • Aumento del estado de hipercoagulabilidad (riesgo de trombosis). • Plaquetopenia. • Leucocitosis.
APARATO RESPIRATORIO	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa nasofaríngea edematosa. • Aumento del volumen minuto.

	<ul style="list-style-type: none">• Aumento del consumo de oxígeno.• Frecuencia respiratoria sin cambios.
--	--

V.1.1.-Alteraciones Farmacocinéticas en el Embarazo

Hay cambios fisiológicos ocurridos durante el embarazo que se traducen en alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos y que ocasionalmente pueden revestir alguna relevancia clínica. Estos cambios pueden condicionar la dosificación, no sólo en la madre sino también a nivel fetal. La información farmacocinética disponible durante el embarazo es limitada, debido a la dificultad de realizar estudios en esta población. Por otra parte, la farmacocinética puede variar significativamente entre el primer y el noveno mes de gestación.(35)

Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y en el porcentaje de tejido adiposo. También se produce un incremento del volumen plasmático y del agua corporal total. Paralelamente, se produce una reducción en el contenido de albúmina y un incremento en los ácidos grasos libres. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles.(13)

Absorción

pH de la saliva. Durante el embarazo disminuyen los valores de pH, sobre todo en presencia de hiperémesis. Esto puede afectar la penetración de fármacos administrados por vía sublingual.(12)

Hipoacidéz del estómago. En los primeros 6 meses del embarazo el pH gástrico de la embarazada puede ser hasta un 40% menor que el de la mujer no embarazada.(12)

Motilidad intestinal. El aumento de los niveles de progesterona puede ser responsable de la disminución de la motilidad intestinal. Esto permite que los

fármacos puedan permanecer un mayor tiempo en contacto con la superficie de absorción.(12)

Gasto cardíaco y flujo sanguíneo. Se incrementan durante la gestación, por lo que también se incrementa el transporte del fármaco a nivel periférico y la absorción de los fármacos administrados por aerosol pulmonar. Así mismo la **hiperventilación** hace que en las gestantes exista una mayor velocidad de transporte de los fármacos a través de la membrana alveolar, lo que hay que tener en cuenta a la hora de administrar medicamentos por vía inhalatoria.(12)

❖ **Distribución**

Consiste en la diseminación de los fármacos a los diferentes tejidos y líquidos corporales. Los factores que pueden modificarla durante el embarazo son los siguientes:

Velocidad de perfusión. Determinada principalmente por el gasto cardíaco, el cual aumenta en aproximadamente el 30% desde la mitad del segundo semestre del embarazo hasta el término. De esta manera la llegada del fármaco a la placenta se ve favorecida y por lo tanto su traspaso al feto.(12)

Volumen de distribución. El agua corporal total aumenta desde 25% al comienzo del embarazo hasta 33% al término de éste. El líquido extracelular se incrementa en alrededor del 25%. La distribución de los fármacos en un volumen fisiológico mayor implica que la administración aguda de una dosis única probablemente resulte en una menor concentración plasmática del medicamento en las mujeres embarazadas frente a las no embarazadas.(12)

Unión a proteínas plasmáticas. La mayoría de las drogas se transportan unidas a la albúmina plasmática. Durante el embarazo la capacidad de transporte está reducida por la disminución del contenido de proteínas plasmáticas en aproximadamente 10 g/l. Así, si un fármaco con alto porcentaje de unión a la

albúmina se administra a la madre en las primeras etapas del embarazo, cuando las concentraciones de albúmina fetal son considerablemente menores que en el plasma materno, la fracción libre de droga (farmacológicamente activa) en el feto será mayor y las posibilidades de efectos tóxicos también. Con el transcurso del embarazo, el feto va alcanzando niveles plasmáticos de albúmina mayores que los de la madre (la albúmina producida por el feto no cruza la placenta) y así la fracción libre puede no estar aumentada.(12)

❖ **Biotransformación**

Comprende todo un complejo de reacciones bioquímicas y fisicoquímicas que conducen a la conversión de los fármacos en metabolitos para su posterior eliminación del organismo. Durante la gestación puede alterarse por el aumento de los niveles de progesterona que puede influir sobre el metabolismo hepático de fármacos ya que ésta funciona como un inductor del sistema microsomal hepático. Esto pudiera disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos y consecuentemente sus efectos en el organismo.(12)

❖ **Excreción renal**

Aumento del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. En el primer caso el incremento alcanza el 25% y en el segundo, hasta del 50%. Así, fármacos cuya eliminación dependa de su excreción renal serán aclarados mucho más rápidamente con la consiguiente disminución de sus concentraciones plasmáticas y terapéuticas. Por lo tanto, se pueden necesitar dosis mayores o intervalos de tiempo menores para el control de la afección que se va a tratar.(32)

pH de la orina. Durante el embarazo el pH urinario se acerca a valores básicos por lo que existirá una marcada excreción de medicamentos ácidos (barbitúricos, penicilinas, ASA, sulfonamidas, etc.), y menor excreción de fármacos básicos.(27)

V.1.2.-Factores que influyen en el Tratamiento de la gestante

Existen una serie de factores a tener en cuenta a la hora de decidir el uso de fármacos en la mujer embarazada(14)

➤ **Factores relacionados con el medicamento y su farmacocinética**

Los fármacos liposolubles tienen mejor difusión transmembrana.

Los de peso molecular bajo tienen mejor índice de absorción.

Los no ionizados se absorben y difunden mejor a través de las membranas.(14)

➤ **Factores relacionados con el momento de la gestación**

Durante el período desde la fertilización hasta la implantación (0-20 días) se sigue la “ley del todo (pérdida por desprendimiento precoz) o el nada” (implantación conseguida) ante una agresión.

Desde la implantación hasta finalizar la organogénesis (20 días-octava semana) tiene lugar la formación de distintos órganos de manera secuenciada-asincrónica y, por tanto, se puede producir teratogénesis de distintos órganos según el momento de actuación de la noxa. Tras finalizar la organogénesis, y hasta el momento del nacimiento (período fetal), tiene lugar el crecimiento y desarrollo de los distintos tejidos, dando lugar la presencia de una noxa teratogénica a un hipocrecimiento o a una alteración en el desarrollo fetal.(14)

➤ **Factores relacionados con los cambios fisiológicos de la gestante**

La embarazada sufre durante la gestación una serie de cambios fisiológicos cuyo objetivo es favorecer la nutrición y difusión de nutrientes al feto, cambios que, a su vez, modifican la absorción, concentración, metabolización y excreción de los medicamentos administrados. (13)

Incremento del volumen sanguíneo en un 50% con una falsa anemia dilucional, disminuyendo, en consecuencia, la concentración de fármacos en sangre.

Proteinuria aumentada a expensas, sobre todo, de albuminuria, creando un estado de hipoproteinemia y, consecuentemente, un aumento de la fracción de fármaco libre activo.

Incremento ventilatorio por aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, incrementándose la absorción de los fármacos inhalados y apareciendo alcalosis respiratoria, que favorece la no ionización de fármacos alcalinos y, por lo tanto, su paso transmembrana placentaria. Incremento del flujo renal y de la diuresis, que aumenta la eliminación de fármacos que utilizan la vía renal para su eliminación, como los antibióticos.(13)

➤ **Factores fetoplacentarios**

El tamaño y el grosor de la placenta modifican el nivel de absorción de tal manera que, a mayor extensión y menor grosor, habrá mayor absorción. El pH del cordón fetal es ligeramente más ácido que el materno (-0,1), y, como consecuencia, los álcalis se ionizan y disminuye su difusión transplacentaria hacia la circulación materna, quedando retenidos a nivel de circulación fetal, con más tiempo de contacto con los tejidos fetales y, por lo tanto, más riesgo de nocividad fetal.(12)

V.1.3.-Trastornos habituales durante el embarazo

En este apartado se incluyen las situaciones clínicas más frecuentes durante la gestación, que en muchos casos derivan de los cambios fisiológicos que conlleva el embarazo. Se aporta un breve comentario sobre medidas preventivas, y tratamiento con medicamentos, teniendo en cuenta las repercusiones para la madre y para el feto.

*** Náuseas, vómitos e hiperémesis gravídica**

Los trastornos gastrointestinales son los más frecuentes durante los embarazos normales, siendo las **náuseas y vómitos** los síntomas más comunes (50-90%). Suelen iniciarse a las 8 semanas de gestación o muy poco después de la primera falta, alcanzando su máxima gravedad durante el 3º mes y desapareciendo sobre

el 4º mes. Aunque son autolimitados, y exentos de riesgo para la madre y el feto, en casos graves puede ser necesario instaurar un tratamiento con antieméticos, si bien esto no implica que se deban utilizar rutinariamente (15).

La **hiperémesis gravídica** es la variante más grave de las náuseas y vómitos gestacionales. Los síntomas suelen iniciarse entre la 4-10ª semana de gestación y suelen cesar en la 20ª semana en la mayoría de los casos; aunque esta situación puede recurrir o persistir. Su frecuencia es mucho menor (0,35%), pero si no se trata adecuadamente puede provocar pérdidas considerables de peso y deshidratación, retraso del crecimiento intrauterino y/o parto prematuro. A menudo requiere hospitalización, para sustituir y monitorizar la pérdida de fluidos y electrolitos e instaurar nutrición parenteral (15). También pueden administrarse antieméticos por vía intravenosa (16).

En general, los antieméticos de primera elección durante la gestación tienen categoría B, de la FDA y han sido muy utilizados durante años. Aunque en ocasiones se les han atribuido efectos teratógenos, estudios posteriores han demostrado que las diferencias en la incidencia de las posibles malformaciones, no eran estadísticamente significativas.

Entre los fármacos más seguros podemos citar la *meclozina* (o meclizina) y la *ciclizina*, ambos son **antihistamínicos piperazínicos** que han sido ampliamente utilizados durante la gestación y que aparentemente no han demostrado ser teratógenos en humanos, a pesar de que en un principio se le atribuyeron efectos teratógenos (labio y paladar hendidos).

El *dimenhidrinato* (derivado de la difenhidramina) parece una alternativa bastante segura, aunque no debe utilizarse al final de la gestación ya que puede producir un efecto oxiótico y originar hiperestimulación fetal (bradicardia) y posible ruptura uterina.(15)

Los **antihistamínicos** con estructura **fenotiazínica** poseen categoría C, y usualmente constituyen la alternativa a los citados con anterioridad. Entre ellos, la *prometazina* es considerada la más segura, e incluso algunos autores la proponen como de primera elección, ya que las evidencias de que pueda inducir efectos teratógenos parecen mínimas. La *proclorperazina*, y también la *tietilperazina*, se suelen reservar para casos resistentes a la prometazina, ya que queda por dilucidar su posible asociación con alteraciones cardiovasculares.

La *metoclopramida*, aun siendo considerado un medicamento seguro para utilizar durante la gestación (categoría B), constituye la última alternativa de tratamiento, porque se ha empleado menos que los antieméticos antihistamínicos, y no existe evidencia de su seguridad basada en estudios controlados. Además, debido al riesgo de que provoque reacciones extrapiramidales en mujeres jóvenes, debería reservarse sólo para casos refractarios al tratamiento con los fármacos anteriormente mencionados(15).

* **Pirosis o ardor epigástrico**

La mayoría de las embarazadas (66-70%) sufren de ardores epigástricos. Los síntomas suelen iniciarse entre el 1º y 2º trimestre de gestación, y se agudizan durante el 2º y 3º. Aunque son muchos los factores que pueden influir en su etiología, parece que como consecuencia de los cambios hormonales disminuye la presión del esfínter esofágico produciendo un **reflujo gastroesofágico** de ácido; aunque también puede ocurrir un **reflujo de contenido alcalino duodenal** (incluso bilis) durante la gestación. (29)

El tratamiento de la pirosis es sintomático. Como primera medida se recomienda excluir alimentos y hábitos que empeoren los síntomas (grasas, chocolate, alcohol, café, té y cigarrillos), realizar comidas ligeras y frecuentes, y no comer 4 horas antes de acostarse.

En los casos de sintomatología aguda la mayoría de los médicos prescriben **antiácidos**.

Aunque existen muy pocos ensayos clínicos en gestantes, y los datos sobre su seguridad son escasos, los antiácidos no parecen peligrosos para el feto, pero se recomienda iniciar el tratamiento después del primer trimestre. El *ácido algínico* no se absorbe y el *hidróxido de aluminio* y el *trisilicato de magnesio* también pueden emplearse ya que se absorben muy poco. En pacientes con tendencia al estreñimiento se suele preferir la administración de preparados con magnesio.(27)

Se desaconseja el uso de *bicarbonato sódico* por la posibilidad de que induzca alcalosis metabólica y retención de líquido, tanto en la madre como en el feto. El *sucralfato* (categoría B) es igualmente seguro, ya que por su elevada solubilidad en ácidos fuertes, se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal.

Aunque la toxicidad por aluminio está bien documentada, no existen evidencias de que el aluminio contenido en los medicamentos (p. ej., sucralfato) origine efectos teratógenos cuando se administran a dosis habituales; además, el aluminio no se absorbe activamente en el tracto gastrointestinal. En general, los **antiulcerosos** se consideran menos seguros que los antiácidos y el sucralfato; y dentro de ellos el *omeprazol* (categoría 830C) parece menos seguro que los antihistamínicos H2 para su uso durante el embarazo. (30)

* **Estreñimiento**

El estreñimiento es muy común entre las embarazadas, especialmente al final de la gestación, como consecuencia de la reducida motilidad gastrointestinal y del retraso de vaciado intestinal que produce la presión del útero. Se aconseja a estas pacientes que aumenten la ingesta de líquidos, fruta fresca, vegetales y alimentos ricos en fibra. También es de gran ayuda eliminar medicamentos que pueden causar estreñimiento (p. ej., antiácidos con aluminio).

Los laxantes se administrarán solamente si las medidas dietéticas son insuficientes, y su uso ha de ser consultado ya que algunos de estos fármacos están contraindicados durante el embarazo. (23)

Los **formadores de bolo** (*psyllium* o *ispagula* o *Plantago ovata*, salvado, *esterculia* y *metilcelulosa*) son los laxantes de primera elección durante la gestación, ya que prácticamente no se absorben. Durante su administración ha de ingerirse suficiente cantidad de líquido para evitar una posible obstrucción.

Algunos **laxantes estimulantes** pueden ser más eficaces cuando el estreñimiento está causado por los efectos relajantes de los altos niveles de progesterona sobre el músculo liso intestinal. Por ello, en casos refractarios a otros tratamientos más inocuos, se utilizan *sen* o *senósidos* ya que su absorción gastrointestinal es mínima, y no se han observado efectos teratógenos ni en animales ni en humanos (a pesar de tener categoría C). No obstante han de utilizarse en períodos limitados y bajo supervisión médica, ya que su uso continuado puede causar desequilibrios electrolíticos. El *bisacodilo* y los supositorios de *glicerina* también se absorben en escasa proporción, y aunque no han demostrado ser teratógenos en animales los datos de su utilización en gestantes son limitados. El *aceite de ricino* está absolutamente contraindicado ya que puede inducir contracciones prematuras y causar rotura de los tejidos uterinos distendidos provocando la muerte materna y fetal. (22)

Se desaconseja el uso de agentes **lubricantes** (*parafina líquida* o *aceite mineral*) ya que su uso prolongado puede disminuir la absorción materna de vitaminas liposolubles provocando hipoprotrombinemia y hemorragia neonatal.

El *docusato sódico*, laxante emoliente y estimulante, y la *lactulosa* se han utilizado durante el embarazo sin evidencia de teratogenia, aunque los datos sobre su seguridad parecen insuficientes para recomendar su utilización de manera rutinaria.

* **Hemorroides**

Aproximadamente un tercio de las embarazadas sufren hemorroides, debido a la compresión de los vasos mayores en el área anorectal durante la gestación. El

tratamiento inicial consiste en establecer una serie de medidas dietéticas (similares a las descritas para el estreñimiento) e higiénicas (baños de asiento en agua tibia 2 ó 3 veces al día, lavarse con agua fría y jabón después de cada defecación). La prevención y tratamiento del estreñimiento con laxantes formadores de bolo suele mejorar también las hemorroides.(32)

Los agentes *antihemorroidales* constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos (protectores de la mucosa anal, vasoconstrictores, anestésicos locales, etc.) que suelen contener varios principios activos asociados. Usualmente se administran por vía tópica o intrarectal, y se encuentran disponibles como especialidades publicitarias.

Los *antihemorroidales tópicos* se consideran medicamentos seguros, ya que sólo pasan al torrente circulatorio en pequeñas cantidades, por absorción en el área perianal; pero han de elegirse con precaución ya que la absorción de algunos principios activos puede ser perjudicial para el feto. A la mayoría de estos principios activos (p. ej., calamina) no se les ha asignado categoría de la FDA; y si la tienen, se ha otorgado en función de su administración sistémica (p. ej., aceite mineral, epinefrina). Adicionalmente es difícil establecer el riesgo teratógeno potencial de principios activos asociados.

Los ***anestésicos locales*** alivian temporalmente los síntomas de las hemorroides (dolor, quemazón, irritación y picor). Estos agentes deben administrarse sobre la piel del área perianal, que es donde se localizan las terminaciones nerviosas sensoriales, ya que son ineficaces sobre los síntomas que se originan en áreas rectales, y además pueden absorberse rápidamente en la mucosa rectal provocando efectos tóxicos sistémicos y locales, de tipo alérgico, que pueden ocasionar picor y sensación de quemazón no distinguibles de los síntomas de las hemorroides que están siendo tratadas. Su uso prolongado puede dañar la mucosa anal, por lo que se aconseja utilizarlos solamente si son estrictamente necesarios y durante el menor tiempo posible.

Los **vasoconstrictores** para uso externo (p. ej., *sulfato de efedrina*, *clorhidrato de epinefrina*) se administran en forma de solución acuosa, y pueden absorberse a través de las membranas mucosas originando efectos tales como nerviosismo, náuseas, pérdida de apetito, hipertensión, etc., por lo que no se aconseja utilizarlos durante el embarazo.(26)

Los **protectores** (*calamina*, *aceite de hígado de bacalao*, *glicerina en solución acuosa*, *aceite mineral*, *óxido de zinc*, etc.) forman una fina capa que evita la pérdida de agua del estrato córneo y previene la irritación y el picor que causan las heces. Muchos de ellos son excipientes (*manteca de cacao*, *caolin*, etc.) y se consideran seguros porque apenas se absorben, a excepción de las *sales de bismuto* que pueden inducir reacciones adversas, y además su eficacia no está demostrada.

Los **corticoesteroides tópicos** pueden absorberse y causar daño fetal, especialmente los más potentes, por lo que se aconseja no utilizarlos de forma continuada en embarazadas.

También se desaconseja el *ácido tánico* ya que se absorbe en el área anorectal y puede ocasionar hepatotoxicidad. Ni los compuestos con *boro*, ni la *atropina*, se consideran seguros por la posibilidad de toxicidad, especialmente en administraciones intrarectales.

El *resorcinol*, que actúa como antiprurítico y posee propiedades antisépticas, exfoliativas y queratolíticas, puede absorberse a través de la piel lesionada y su uso prolongado puede ocasionar mixedema por su efecto antitiroideo.

En embarazadas, no deberían administrarse ni supositorios ni otros preparados intrarectales, considerándose más segura la administración de cremas o pomadas de aplicación externa. Los medicamentos de elección, por su eficacia y seguridad, son los agentes *protectores*, tanto para uso externo como interno. Según otros

autores, también puede emplearse una crema suavizante que contenga un *astringente* moderado (p. ej., extracto de Hammamelis), pero que no contenga anestésico local. Si existen tumoraciones dolorosas, se recomienda reposo en posición horizontal y aplicar compresas frías o hielo para aliviar la zona afectada.
(33)

*** Anemia y otros estados carenciales.**

Se considera que una gestante presenta anemia cuando, pasado el primer trimestre de embarazo, la hemoglobina es inferior a 11 g/100 ml, con un hematocrito inferior al 35%.

Normalmente la anemia es ferropénica (90% de los casos), ya que los requerimientos diarios de hierro aumentan desde 2 mg (mujeres no embarazadas) hasta 6 mg, en el tercer trimestre. Sólo las concentraciones inferiores a 6 g/100 ml de hemoglobina se asocian a una mayor morbimortalidad fetal; y únicamente está indicado su estudio si no responden al tratamiento.

Al detectarse la anemia se administrarán suplementos de hierro a partir del segundo trimestre. Existen muchos preparados de hierro disponibles, entre los que el *sulfato ferroso* se considera de elección por su eficacia y bajo coste; pero puede elegirse otro producto atendiendo al perfil de efectos adversos. Las distintas sales de hierro difieren en el contenido de hierro elemental, por ello las dosis recomendadas por la OMS se expresan en términos de hierro elemental (30-120 mg/día).

Los productos de liberación sostenida no ofrecen ninguna ventaja, ya que pueden transportar el hierro más allá de la zona intestinal donde mejor se absorbe, y por tanto no deberían utilizarse.

Existe el hábito de prescribir suplementos de hierro rutinariamente a todas las embarazadas. Si bien es cierto que dichos suplementos no son necesarios en

pacientes adecuadamente nutridas, tampoco existe evidencia de que sean perjudiciales ni para la madre ni para el feto. Se aconseja no administrar suplementos de hierro durante el primer trimestre del embarazo, porque se desconoce su seguridad durante este período.

Los suplementos de hierro pueden originar pirosis, náuseas, estreñimiento o diarrea. Ocasionalmente pueden dar lugar a macrocitos, aunque la causa más probable de que aparezca es debida a una deficiencia de folato no diagnosticada.

Rutinariamente también se suele prescribir *ácido fólico* (0.8-1 mg/día) a partir del segundo trimestre. La deficiencia de ácido fólico provoca defectos medulares fetales, por ello las mujeres con antecedentes de este problema deberían recibir 4-5 mg/día, incluso antes de la concepción. No debe administrarse ácido fólico para tratar la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, ya que produce remisión hematológica, pero no impide el desarrollo de manifestaciones neurológicas.

Respecto a la utilización del *ácido folínico* (leucovorin) en el tratamiento de la anemia megaloblástica asociada al embarazo, la FDA lo recomienda como alternativa al ácido fólico cuando éste no pueda utilizarse (p. ej., déficit de tetrahidrofolato reductasa); en el resto de los casos el ácido folínico no aporta ventajas sobre el ácido fólico, ya que en este tipo de anemias no se ha perdido la capacidad de conversión de ácido fólico a tetrahidrofolato.

Si bien es cierto que la gestación incrementa el metabolismo y los requerimientos de **vitaminas y minerales** se elevan, parece que una dieta equilibrada puede suplir estas necesidades.

En cuanto a la necesidad de la administración rutinaria de suplementos a todas las embarazadas, en la actualidad no se ha demostrado que su utilización reduzca el riesgo de las complicaciones del embarazo; y en todo caso, tampoco se ha

establecido que grupos de mujeres podrían beneficiarse de su empleo. Aunque algunos estudios indican que los polivitamínicos podrían proteger contra la posible aparición de labio y paladar hendidos, y que los suplementos de ciertos minerales (zinc, magnesio, calcio, etc.) pueden reducir las complicaciones durante la gestación (sobre la madre y/o el feto); también es cierto que pueden ocasionar problemas, ya que la ingesta excesiva de algunas vitaminas (vitamina A y D) puede inducir anomalías fetales graves, y muchos de los preparados disponibles en el mercado sobrepasan las dosis diarias recomendadas para algunos de sus componentes. La FDA, en 1976, estableció que la cantidad dietética diaria recomendada o RDA ("Recommended Daily Allowance) de vitamina A durante el embarazo es de 8000 UI (1 UI de vitamina A = 0,3 mcg de trans retinol ó 0,6 mcg de trans betacaroteno).

Posteriormente (en 1980) esta cifra se redujo a 3300 UI (si proviene de un suplemento de retinol) ó a 5000 UI (si se obtiene de la dieta). Actualmente, y a la vista de los graves efectos teratógenos que poseen las dosis elevadas de vitamina A, algunos autores, basándose en estudios más recientes, proponen suplementos de 2000 UI o menores para embarazadas sanas.

De momento, el único derivado vitamínico que ha demostrado prevenir la aparición de malformaciones teratógenas es el ácido fólico, aunque algunos autores opinan que la administración de otros suplementos como la vitamina B6, B12, C, y zinc están muy interrelacionados en numerosos procesos metabólicos y que pueden contribuir a la prevención de defectos de la médula espinal y otras anomalías congénitas (malformaciones cardiovasculares y urinarias), que hasta ahora solamente se han atribuido a la deficiencia de ácido fólico durante la gestación.(24)

* **Melasma**

El melasma o cloasma es una hiperpigmentación muy común en las embarazadas, que aparece por lo general en cara, cuello y antebrazos.

El tratamiento actual del melasma consiste en la administración de cremas de hidroquinona (al 2-4%), y de tretinoína (0.025-0.1%) asociadas a fotoprotectores opacos o de elevado factor de protección (>30).

La *tretinoína* (ácido trans retinoico) es un potente teratógeno por vía sistémica, aunque como sólo se emplea en administración tópica posee categoría B. No debe confundirse con la isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) que posee categoría X.

* **Calambres nocturnos**

Los calambres nocturnos de las extremidades inferiores son muy comunes en embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre de gestación. La causa es desconocida y, como prevención, se recomienda dar un masaje en la zona afectada, o realizar ejercicios de estiramiento varias veces al día.

El medicamento habitualmente utilizado para tratar esta situación ha sido el *sulfato de quinina*, actualmente en desuso por las reacciones adversas que puede ocasionar. Además, en embarazadas puede inducir aborto espontáneo o parto prematuro debido a sus efectos estimulantes sobre el útero, por lo que está contraindicado.

También se ha estudiado la eficacia en el tratamiento de esta situación de otros fármacos, la mayoría de los cuales tienen categoría C de la FDA (p. ej. *cloroquina* y *difenhidramina*) ya que no se ha podido establecer su seguridad en embarazos humanos; siendo dichos estudios aislados y metodológicamente discutibles en algunos casos (p. ej. *verapamilo*, *vitamina E*) (34), mientras que en otros, conviene considerar las reacciones adversas asociadas a su uso en la población general (p. ej., vértigo, ataxia, insomnio por *carisoprodo*; o trastornos visuales y retención urinaria por *orfenadrina*). (35)

Además, en líneas generales no existen evidencias de que los tratamientos farmacológicos sean eficaces, por lo que se aconseja no utilizarlos durante la gestación.

* Tos y resfriado

Es muy común que durante un embarazo se presenten episodios de tos y/o resfriado, y que la paciente solicite alguna medicación para aliviar los síntomas. La mayoría de los preparados destinados a mejorar los síntomas de los **resfriados** contienen un **simpaticomimético descongestionante** (p. ej., fenilefrina, fenilpropanolamina) y/o un **antihistamínico** (p. ej., clorfenamina) asociados a un **analgésico** (p. ej., ácido acetilsalicílico) u otras sustancias: **expectorantes** (mentol), **mucolíticos** (bromhexina), etc.

Aunque no existen evidencias de que estos preparados sean teratógenos, tampoco se ha demostrado claramente su seguridad (la mayoría tienen categoría C)(22)

* Dolor y fiebre

La mayoría de las molestias y dolores que surgen durante el embarazo no justifican instaurar un tratamiento medicamentoso. Sin embargo, algunas situaciones, como la migraña, la cefalea tensional o los dolores odontológicos pueden necesitar tratamiento. Debe tenerse en cuenta que el potencial teratógeno de un medicamento está relacionado con la dosis y el tiempo de administración, por lo que la utilización de los analgésicos, durante períodos no prolongados y a dosis terapéuticas, no suele causar complicaciones, si bien es necesario informar a la gestante sobre los riesgos de la automedicación.

El analgésico y antipirético de elección durante el embarazo es el *paracetamol*, del que se dispone de una amplia experiencia de uso en gestantes sin que se hayan observado efectos teratógenos. (22)

* Insomnio, ansiedad y depresión

El **insomnio** puede ser una situación usual en un embarazo normal, aunque en ocasiones también puede ser un síntoma de ansiedad o depresión, por lo que la necesidad de tratamiento deberá ser evaluada por el médico.

Se estima que más del 10% de las embarazadas sufren **ansiedad**, siendo más frecuente en mujeres con antecedentes de trastornos psicológicos o de abortos.

Las **benzodiazepinas** han sido los medicamentos más utilizados, tanto para tratar el insomnio como la ansiedad, siendo el *diazepam* del que más experiencia clínica se tiene. Su seguridad durante la gestación ha sido un tema controvertido, ya que a las benzodiazepinas en general, y al diazepam en particular, se les atribuyeron diversos efectos teratógenos, especialmente cuando se administraban durante el primer y segundo trimestres del embarazo (labio y paladar hendidos, hernia inguinal y alteraciones cardiovasculares).

Sin embargo, la administración regular de benzodiazepinas durante la gestación (especialmente en el último trimestre) puede desencadenar un síndrome de abstinencia neonatal. También puede manifestarse el síndrome del "bebé flácido" cuando se utilizan benzodiazepinas a dosis elevadas poco antes del parto.

La **depresión** es la enfermedad psiquiátrica más frecuente durante el embarazo y puerperio. Muchos episodios pueden ser satisfactoriamente tratados con psicoterapia, pero cuando los síntomas son tan graves que pueden comprometer el bienestar de la madre y la salud del feto, se instaurará un tratamiento antidepresivo.

Los **antidepresivos tricíclicos** son fármacos muy utilizados para tratar la depresión durante el embarazo, debido a su seguridad y amplia experiencia clínica. En líneas generales, muchos de los efectos teratógenos que se le han atribuido no se han corroborado en estudios epidemiológicos posteriores, aunque si pueden manifestarse síntomas de abstinencia cuando el feto ha estado expuesto a estos medicamentos, especialmente al final de la gestación.(34)

V.1.4.-Algunas Enfermedades a Tratar durante el embarazo.

Aunque son numerosas las situaciones clínicas que pueden manifestarse durante el transcurso de la gestación y suelen necesitar tratamiento farmacológico, son dos las que se clasifican como de atención primaria.

* **Hipertensión**

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de morbimortalidad materna y fetal. Se considera que una HTA preexistente o que se manifiesta antes de la vigésima semana de embarazo es una **HTA crónica**. Sin embargo la **HTA inducida por el embarazo** (HIPE) suele manifestarse después de la 20ª semana, y puede cursar sin proteinuria (**HTA transitoria o gestacional**) o con edema y proteinuria superior a 300 mg/24 horas (**pre-eclampsia**).

Adicionalmente también existen cuadros mixtos como la **HTA crónica con HIPE sobreañadida**, de frecuencia muy baja aunque de carácter grave.

La HTA moderada (140/90 - 159/109 mm Hg), sea crónica o HIPE sin proteinuria, entraña poco riesgo tanto para la madre como para el feto; su importancia radica en que puede progresar a hipertensión grave (>160/110 mm Hg) con el consiguiente riesgo de accidente cerebrovascular para la madre, o ser el primer signo de una pre-eclampsia grave.

La pre-eclampsia conlleva riesgos para la madre tales como: hemorragia cerebral, convulsiones eclámpsicas, edema pulmonar, insuficiencia renal y hepática, coagulación intravascular diseminada y muerte. Los riesgos para el feto son aquellos derivados de la insuficiencia placentaria (retraso del crecimiento intrauterino, asfixia y desprendimiento de la placenta).

El **tratamiento de la HTA** durante la gestación tiene como finalidad mantener controlada la presión arterial, protegiendo a la madre y al feto de los efectos perjudiciales de una HTA grave, de la preeclampsia y de la eclampsia. Aunque ninguno de los antihipertensivos comúnmente utilizados son teratógenos probados, si que pueden comportar algún riesgo durante el embarazo, por lo que algunos autores recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre, manteniendo a la paciente con HTA moderada bajo estrecha supervisión médica.

V.1.5.-Administración de Medicamentos y Riesgo Fetal

Con el fin de proporcionar información a los médicos para la interpretación de los riesgos asociados a la prescripción de determinados fármacos durante el embarazo y la lactancia, la FDA, la agencia reguladora del uso de medicamentos en los Estados Unidos de Norteamérica, estableció un sistema de clasificación de los fármacos basándose en los datos obtenidos en estudios humanos y animales, agrupando en cinco grupos de riesgo según el tipo y consistencia de los datos.

Así los fármacos agrupados en A se consideran como fármacos de uso seguro durante el embarazo, mientras que en el grupo X se encuentran aquéllos contraindicados durante el periodo de gestación debido a su comprobada teratogenicidad. No obstante, el resultado final de este sistema de estratificación es ambiguo y de difícil interpretación y ha sido objeto de gran controversia.(22)

TABLA 5.- Clasificación del riesgo fetal de los fármacos según la FDA. (22)

Clase A Estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo para el feto en el primer trimestre (y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores).

Clase B Estudios de reproducción realizados con animales no indican riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados sobre mujeres embarazadas, o estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos (que no sean disminución de la fertilidad) que no están confirmados en estudios controlados en gestantes en el primer trimestre (y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores).

Clase C Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico, en el embrión u otros) y no existen estudios controlados en mujeres, o no se dispone de estudios en mujeres y animales.

Clase D Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, pero se acepta su empleo en mujeres embarazadas a pesar del riesgo.

Clase X Estudios en animales o humanos han demostrado alteraciones fetales o existe evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas, y el riesgo de su uso en embarazadas sobrepasa claramente cualquier posible beneficio.

V.2.-FÁRMACOS Y LACTANCIA

La lactancia es el mejor método de alimentación para neonatos. Su popularidad se ha incrementado en los últimos años.

Las recomendaciones actuales sugieren que en ausencia de contraindicaciones, las mujeres deben dar de mamar a sus hijos al menos durante los primeros 12 meses de vida. Sin embargo, como contrapartida, las estrategias de fomento de la lactancia natural, pueden aumentar la preocupación en cuanto a posibles riesgos derivados de la exposición indirecta de los lactantes a sustancias químicas – terapéuticas o de otra procedencia– ingeridas por la madre, que puede recibir a través de la leche.

El aumento de la lactancia natural conduce a una considerable demanda de información a médicos y otros profesionales de la salud, ya que muchas de esas mujeres deben tomar medicación en algún momento durante ese tiempo.(12)

La cantidad de fármacos excretados en la leche materna depende de las características del fármaco (unión a proteínas, ionización, grado de lipofilia, peso molecular y cinética). Los mecanismos de excreción en la leche materna incluyen la difusión pasiva y mediada por transportadores. En realidad, en mayor o menor medida, todos los fármacos se excretan en la leche materna, lo cual no implica necesariamente toxicidad para el lactante, ya que depende de las concentraciones plasmáticas que el fármaco pueda alcanzar. En este sentido, el criterio general es considerar seguros, en principio, a los fármacos en los que la dosis que recibe el lactante es <10% de la que recibe la madre (en mg/kg). Sin embargo, no se deben descartar reacciones de hipersensibilidad que puedan presentarse aunque las concentraciones del fármaco sean bajas para producir efectos farmacológicos. La exposición del lactante al fármaco está condicionada por:

- La transferencia del fármaco desde el plasma a la leche materna.
- Ingesta diaria de leche que depende de la edad y el sexo del lactante.

Biodisponibilidad del fármaco en el niño: la fracción de fármaco libre (no unido a proteínas plasmáticas) es mayor en el lactante, y el metabolismo hepático y la excreción renal son menores, hasta pasadas unas semanas de vida, en las que estos sistemas alcanzan su madurez.(24)

TABLA 6.- Clasificación de patologías y tratamientos más frecuentes en el embarazo.

Patología	Tratamiento de elección	Alternativa
Estreñimiento	Fibra	Sulfato de Magnesio
Vómitos	Dieta	Doxilamina
Pirosis	Dieta	Antiácidos
Úlcera	Alcalinos/sucralfato	Cimetidina

Dolor	Paracetamol	Ibuprofeno
Migraña	Paracetamol	Propranolol
Ansiedad	Psicoterapia	Buspirona
Depresión	Psicoterapia	ISRS
Psicosis	Psicoterapia	Fenotiacinas
Infección Respiratoria	Amoxicilina	Eritromicina
Infección Urinaria	Amoxicilina/clavulánico	Fosfomicina/cefalosporinas
Diabetes	Dieta, Ejercicio, Insulina	
Hipotiroidismo	L-Tiroxina	
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo/propranolol	Metimazol/Carbimazol
Hipertensión	Dieta/sal/Alfametildopa	Atenolol/metoprolol
Asma	Betaadrenérgicos inhalados Beclometasona inhalada	Teofilinas/prednisona oral

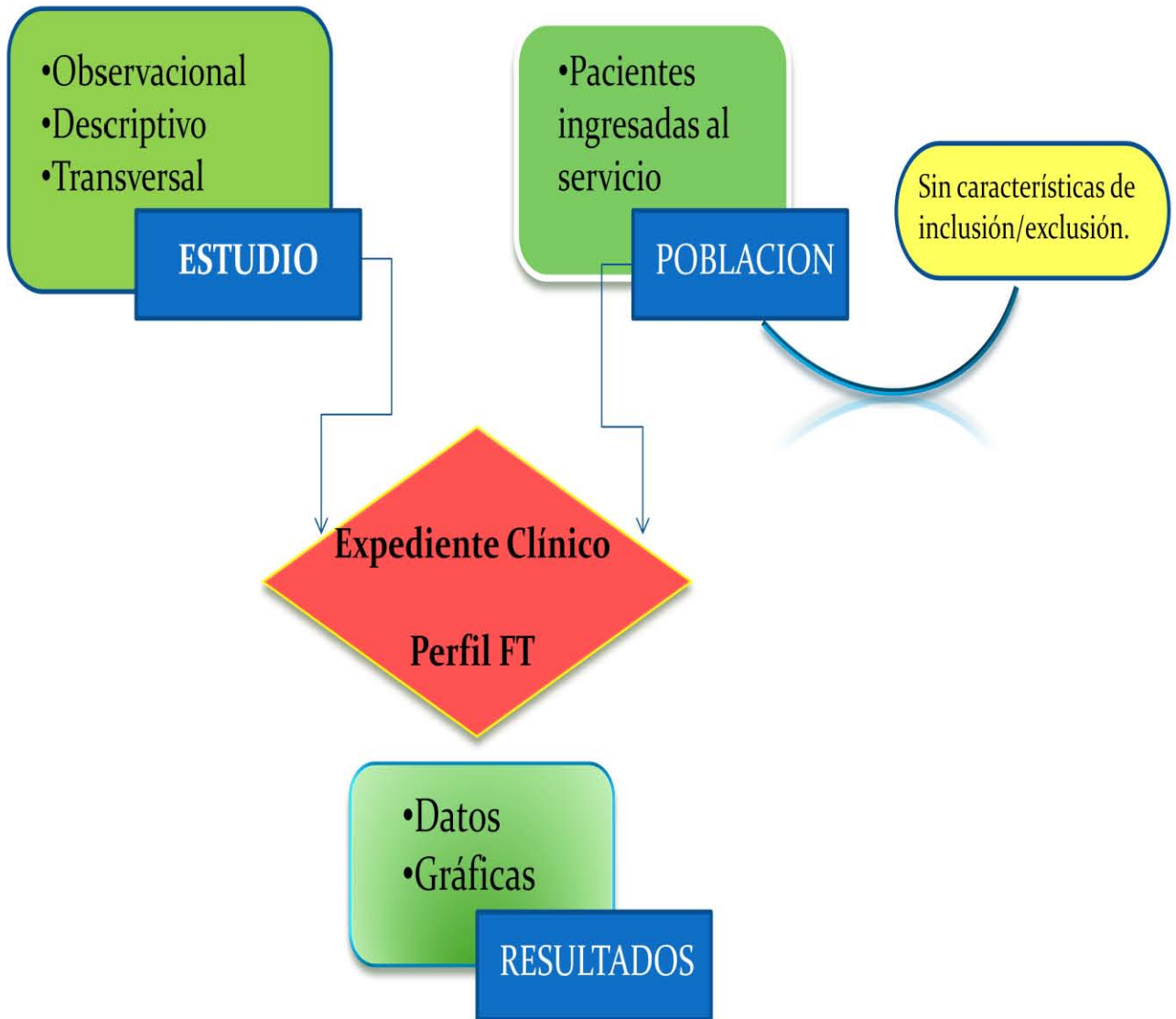
METODOLOGIA

- ❖ Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, transversal en 862 historias clínicas, de pacientes (Mujeres) sin característica de exclusión/inclusión ingresadas en el Servicio de Ginecoobstetricia de un Hospital Privado de la Cd. De México, con la finalidad de estudiar el riesgo potencial basado en la presencia de interacciones farmacológicas, en las terapias prescritas en este servicio.
- ❖ Se inició la recopilación de datos en el mes de Agosto de 2008 y se concluyó en el mes de Enero de 2009. Durante este lapso de seis meses ingresaron al servicio de ginecoobstétricos del Hospital Privado 862 pacientes con diagnósticos ginecológicos diversos (ver anexo 2). se evaluó la terapia de todas las pacientes que ingresaron en este periodo de tiempo. Para esto se realizó el perfil farmacoterapéutico (ver anexo 1), considerando la información del expediente clínico.
- ❖ Para finalidad de este estudio la población fue dividida en cuatro grupos de edades; El grupo 1 fueron pacientes de 18 a 25 años de edad, el grupo 2 lo integraron pacientes de 26 a 35 años de edad, en el grupo 3 fueron pacientes de 36 a 45 años de edad y finalmente el grupo 4 lo integraron pacientes de 46 a 65 años de edad. La edad mínima del grupo fue de 18 años y la máxima de 65 años.
- ❖ Las interacciones farmacológicas revisadas fueron todas aquellas entre los fármacos indicados por el médico tratante.
- ❖ El estudio se realizó de manera mensual durante los 6 meses y se reportaron las interacciones farmacológicas encontradas. Con los resultados obtenidos se calculó la frecuencia.

- ❖ Se estudiaron las posibles interacciones farmacológicas que pueden producir un incremento o una reducción del efecto terapéutico y aquellas que favorecen la aparición de reacciones adversas, clasificándolas según su fase de localización en farmacocinéticas (se producen a nivel de los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco), farmacodinámicas (sinergismos que producen un incremento del efecto terapéutico o de las reacciones adversas y los antagonismos) y farmacéuticas.

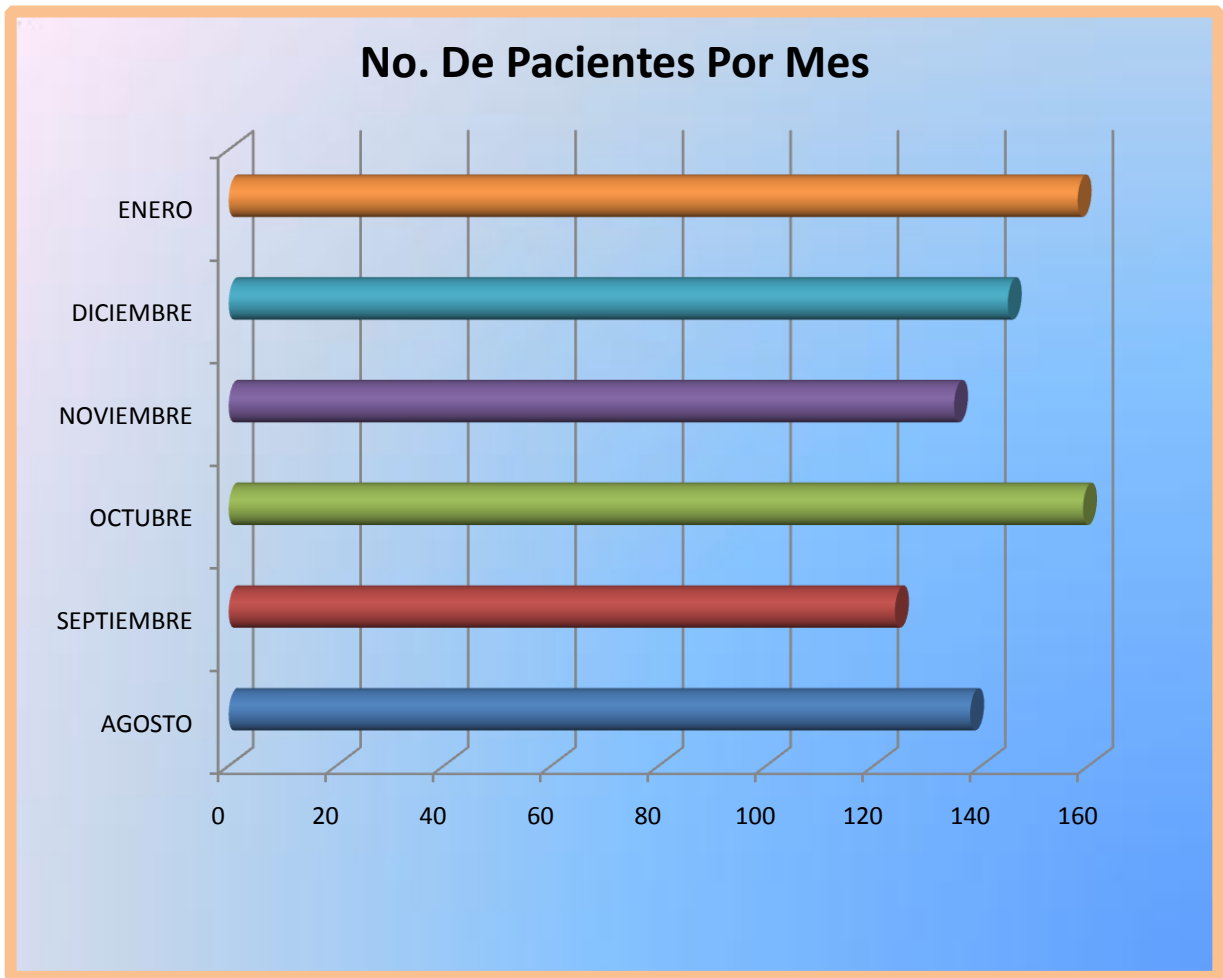
- ❖ Los datos obtenidos se sometieron a un estudio descriptivo porcentual de los resultados que se presentan en tablas y gráficas.

DIAGRAMA DE METODOLOGIA



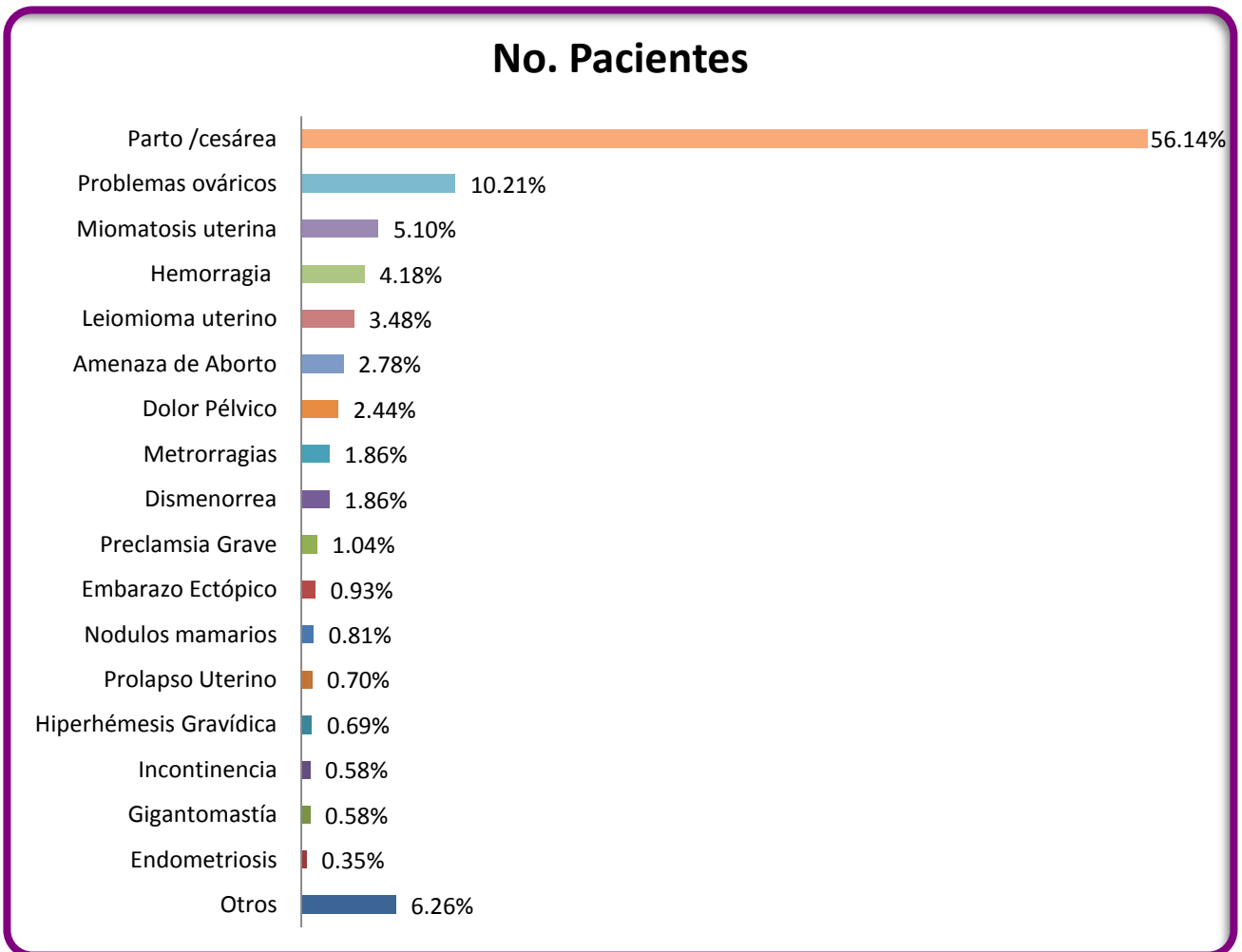
RESULTADOS

En la (gráfica 1) se puede observar y diferenciar la cantidad de pacientes ingresadas en el servicio hospitalario por mes.



GRAFICA 1.- Cantidad de pacientes ingresadas al servicio por mes.

De las 862 pacientes ingresadas al servicio de ginecoobstetricia el 56.14% de ellas ingresaron por diagnósticos como parto o cesárea, el resto ingresó por otros diagnósticos ginecológicos como se puede observar en la gráfica 2, donde se presentan otros diagnósticos comunes.



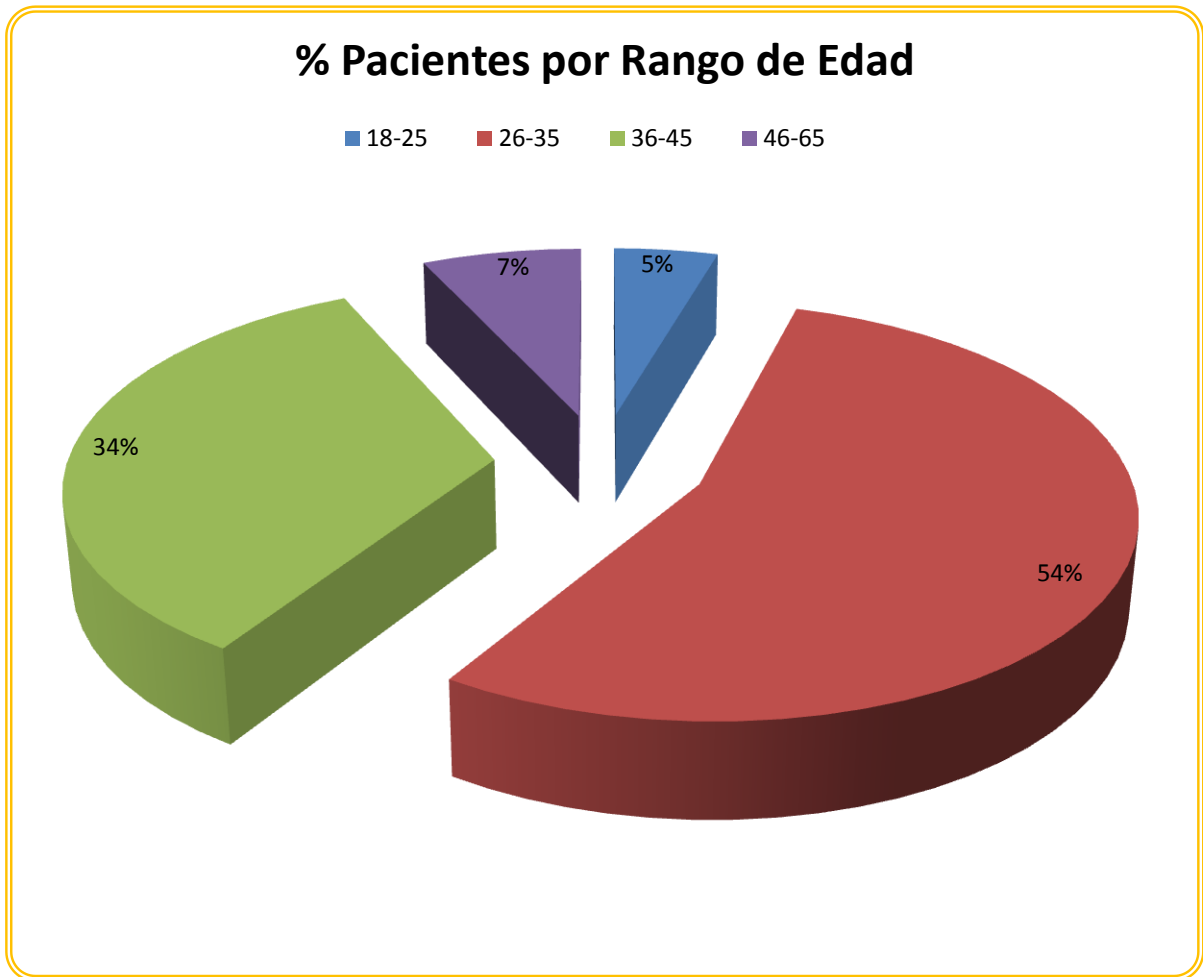
GRAFICA 2.- Porcentaje de pacientes ingresadas por diagnóstico.

Como se mencionó con anterioridad el mayor índice de ingresos fue debido a diagnósticos tales como parto o cesárea, esto involucra por tanto la edad de las pacientes y la frecuencia de interacciones.

Cabe destacar que las pacientes con embarazo a término oscilaban entre las edades de 23 a 35 años aunque no fue extraño encontrar casos con tal diagnóstico entre edades que van de los 36 a los 45 años de edad, generalmente en éstos últimos casos se presentaban partos prematuros.

En la gráfica 3 se observan las diferentes proporciones de interacciones presentadas por cada grupo de edades de las pacientes.

Al finalizar la recolección de datos, se obtuvo una sumatoria final de 6846 medicamentos que fueron prescritos durante el periodo de recolección de datos a las pacientes evaluadas. Cabe mencionar que en el perfil farmacoterapéutico se introdujeron todos los medicamentos prescritos a cada paciente, sin embargo durante su estancia hospitalaria este perfil fue modificado, ya que el médico realizaba cambios en la terapia farmacológica del paciente, tales como: aumento o disminución de la dosis, suspensión de la administración de uno o más medicamentos que podían o no ser sustituidos por otro o para cambiar la vía de administración de los medicamentos, sin embargo todos estos cambios fueron considerados para finalidad del presente trabajo.



GRAFICA 3.- Porcentaje de pacientes por rango de edad.

En la tabla 7 se puede observar el número de interacciones farmacológicas presentadas de acuerdo a la cantidad de medicamentos prescritos en tres pacientes, donde es claro que las interacciones presentadas no son directamente proporcional al número de medicamentos prescritos, ya que en la terapia de la paciente con el mayor número de medicamentos administrados se presentó sólo una interacción farmacológica.

TABLA 7.- Interacciones por cantidad de medicamentos prescritos por paciente

Número de fármacos prescritos	Número de interacciones reportadas	Combinación de fármacos
15	1	Alprazolam-omeprazol
5	2	Lorazepam-fentanilo Ciprofloxacino-magaldrato dimeticona
3	0	

En esta misma tabla (tabla 7) se puede evidenciar que en la paciente cuya terapia farmacológica constó de sólo cinco medicamentos se presentaron dos interacciones entre la combinación de estos medicamentos.

Es importante señalar que grado de severidad de las interacciones farmacológicas fue categorizado como:

- ❖ **GRAVE:** Cuando los efectos de la interacción son capaces de poner en riesgo la vida de la paciente o provocar daños permanentes.
- ❖ **MODERADO:** Cuando los efectos de la interacción causan deterioro en el estado clínico del paciente llevando a un tratamiento adicional o prolongación de la estancia hospitalaria.

- ❖ LEVE: Cuando los posibles efectos de la interacción son ligeros, no detectados o previstos, y sin afección clínica de importancia.

Esta clasificación fue útil para ser reportada en el expediente electrónico y con ello facilitar al médico la diferenciación de la severidad reportada de las interacciones en sus terapias prescritas, así como ayudar en la toma de decisión del médico para modificar o la terapia farmacológica de sus pacientes tomando en cuenta su criterio médico y el riesgo-beneficio.

TABLA 8.- Resultados totales de interacciones por mes.

MES	% De Pacientes	% de Medicamentos Prescritos	% de Interacciones Reportadas
AGOSTO	16.01 %	16.13 %	19.41 %
SEPTIEMBRE	14.38 %	14.49 %	17.72 %
OCTUBRE	18.44 %	17.89 %	16.88 %
NOVIEMBRE	15.66 %	16.82 %	14.35 %
DICIEMBRE	17.17 %	16.73 %	18.14 %
ENERO	18.33 %	17.94 %	13.50 %
TOTAL	862	6846	237

En el total de historias clínicas revisadas se detectaron 237 posibles interacciones farmacológicas. De las cuales el 47.26% fueron de severidad moderadas, 17.30% se reportaron como leves y el 6.75% correspondió a las interacciones graves, el 28.68% restantes no se reporta en la tabla 7 debido a que sólo se presentaban como posibles interacciones, es decir no ocurrieron entre los medicamentos de la terapia prescrita por el médico sin embargo en el expediente del paciente se le realizó la recomendación al médico tratante para que evitara algunos medicamentos que pudieran interactuar con los ya prescritos.

Es importante mencionar también que a pesar de realizar los reportes de las interacciones que se presentaron en algunas terapias prescritas, estas volvían a repetirse, no obstante la labor como farmacéutico fue seguir insistiendo en hacer énfasis a los médicos para preservar la salud de las pacientes.

En la tabla 8, se presentan las interacciones farmacológicas más comunes durante el periodo de estudio para finalidad del presente trabajo.

TABLA 9.- Porcentaje de interacciones de acuerdo a su grado de severidad

TIPO DE INTERACCION	% TOTAL
Inter. Graves	6.75
Inter. Moderadas	47.26
Inter. Leves	17.30
Probable*	28.68

* Estas interacciones se reportaron en el expediente, sin embargo no ocurrían entre medicamentos del esquema prescrito, pero involucraba algún fármaco de la terapia del paciente con alimentos u otro fármaco que no se le estaba administrando al paciente pero que por la patología presentada podría ser prescrita por el médico.

TABLA 10.- Clasificación de interacciones farmacológicas de acuerdo a su mecanismo

TIPO DE INTERACCION	MECANISMO DE LA INTERACCION					
	Farmacocinética				Farmacodinámica	
	Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción	Directa	Indirecta
Grave					43.75%	56.25%
Moderada	16.07%	1.79%	12.5%			69.64%
Leve		21.5%				78.05%

TABLA 11.- Combinación de Fármacos que dieron origen a interacciones por cada uno de los mecanismos de interacción

TIPO DE INTERACCION	COMBINACION DE FARMACOS		MECANISMO DE INTERACCION
	FARMACO 1	FARMACO 2	
GRAVE	Lorazepam	Fentanilo	Farmacodinámica (Competitiva)
	Lorazepam	Morfina	Farmacodinámica (Competitiva)
	Alprazolam	Fentanilo	Farmacodinámica (Competitiva)
	Alprazolam	Morfina	Farmacodinámica (Competitiva)
	Ketorolaco	Enoxaparina	Farmacodinámica (No competitiva)
	Ketorolaco	Venlafaxina	Farmacodinámica (No competitiva)
MODERADA	Ciprofloxacino	Magaldrato Dimeticona	Farmacocinética (Absorción)
	Levofloxacino	Ketorolaco	Farmacodinámica (No competitiva)
	Levofloxacino	Hidrocortisona	Farmacocinética (Metabolismo)
	Levofloxacino	Diclofenaco	Farmacodinámica (No competitiva)
	Omeprazol	Ampicilina	Farmacocinética (Absorción)
	Omeprazol	Midazolam	Farmacocinética (Metabolismo)
	Midazolam	Ranitidina	Farmacocinética (Distribución)

	Paracetamol	Carbamacepina	Farmacocinética (Metabolismo)
LEVE	Acido Acetilsalicílico	Clopidrogel	Farmacodinámica (Competitiva)
	Acido Acetilsalicílico	Fenitoina	Farmacocinética (Distribución)
	Acido Acetilsalicílico	Hidrocortisona	Farmacodinámica (No competitiva)
	Ampicilina	Amikacina	Farmacodinámica (No competitiva)
	Ketorolaco	Nifedipino	Farmacodinámica (No competitiva)

TABLA 12.- Interacciones farmacológicas más comunes en el servicio de ginecoobstetricia.

Fármaco 1	Fármaco 2	No casos por mes					
		agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre	enero
Ketorolaco	Ketoprofeno	44	31	24	18	16	24
Ketorolaco	Dexketoprofeno						
	Trometamol			2	1	2	
Enoxaparina	ketorolaco		4	1			1
Ciprofloxacino	Magaldrato y Dimeticona		2	3		4	
Omeprazol	Ampicilina			2	1	3	1
Midazolam	Ranitidina	1		2	1		
Midazolam	Omeprazol	1		3	3	2	2
Ketorolaco	Levofloxacino		2			3	
Levofloxacino	Hidrocortizona			1		2	
Diclofenaco sódico	Levofloxacino			2		4	
ketorolaco	Venlafaxina				1		
Loracepam	Fentanilo					1	
Loracepam	Morfina				2		
Acetaminofen	carbamecepa					2	2
Ceftibuten	Ranitidina					1	
Ergometrina	Metronidazol					1	
Ketorolaco	Nifedipino		3		7	2	2

ANALISIS DE RESULTADOS

En el Hospital Privado se llevó a cabo un estudio correspondiente de detección y seguimiento de Interacciones farmacológicas en el servicio de Ginecoobstetricia.

El objetivo de este estudio es valorar aquellas IF con consecuencias clínicas relevantes que pudieran afectar la evolución de las pacientes de manera significativa.

Las IF se han registrado a partir del Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU), ya que para ello es necesario disponer de información individualizada sobre el tratamiento farmacológico que recibe cada paciente así como de su perfil farmacoterapéutico y su historia clínica.

Previamente se realizó una búsqueda bibliográfica para determinar aquellas IF que son importantes desde el punto de vista clínico así como los estados patológicos más comunes en el servicio de ginecoobstetricia y como los cambios que estas originan al paciente puede afectar la farmacocinética o farmacodinamia de las pacientes como se explica en el capítulo 5.

Como se menciona el capítulo 2, las interacciones farmacológicas constituyen un problema clínicamente latente importante, ya que algunas de estas ponen en riesgo la vida de los pacientes y el servicio de ginecoobstetricia la mujer gestante también involucra la vida del feto.

En los resultados obtenidos se observó que el ingreso de las pacientes al servicio de ginecoobstetricia en el hospital donde se realizó la investigación fue prácticamente constante por encima de 100 pacientes. Si bien es cierto el principal diagnóstico de ingreso fue parto o cesárea como se puede ver en la gráfica 2 y es por mucho desproporcional al resto de diagnósticos presentados en la misma gráfica. Esto es coherente con lo que la literatura señala sin embargo también señala que el segundo diagnóstico más frecuente el ginecoobstetricia son las

hemorragias anormales, seguido por diagnósticos como dolor pélvico e infecciones entre otros.(19) Lo cual no ocurrió en el estudio efectuada ya que la gráfica 2 muestra que el segundo diagnostico más frecuente fue problemas ováricos seguido de miomatosis uterina, pero cabe mencionar que cada literatura varía ya que los estudios que se llevan a cabo por cada autor se realizan con poblaciones diferentes.

Tomando en cuenta los resultados de los diagnósticos tratados durante esta investigación, no se puede aislar la edad de las pacientes ya que como mencionan algunos autores (20) la edad es importante para diferenciar el diagnóstico de las pacientes que pueden presentar sintomatología parecida y de ahí también la aparición de interacciones farmacológicas debido a la terapia prescrita por su tipo de diagnóstico, ya que cada caso requiere terapia diferente que puede involucrar hasta 10 fármacos diferentes como se pudo constatar en esta investigación.

La poli medicación es uno de los mayores problemas con los que se enfrenta el clínico, en el contexto de un sistema sanitario moderno, en el cual se ha pasado de un solo médico responsable de un paciente y su medicación a las especialidades y subespecialidades en las que los pacientes pueden recibir medicaciones distintas prescritas por varios médicos; además debido a la automedicación (práctica ampliamente arraigada) y a que en la actualidad el paciente dispone de un amplio espectro de fármacos aumenta su consumo y por ende los efectos adversos que inciden directa o indirectamente en la salud ocasionando que las interacciones sean fácilmente interpretadas como una manifestación de enfermedad.

A nivel mundial las interacciones medicamentosas revisten gravedad variable siendo una de las principales causas de morbimortalidad. La incidencia de interacciones medicamentosas se ubica en el orden del 3 al 5 % en pacientes que reciben 6 fármacos de manera simultánea y asciende al 20 % en quienes reciben 10 ó más principios activos.(27)

Por otra parte en la gráfica 3 que se presente en los resultados, se aprecia que el 54% de las pacientes ingresadas estaban en edades entre 26 a 35 años, lo cual concuerda con las proporciones de pacientes con diagnóstico parto o cesárea, ya que es la edad apta en que la mujer se encuentra en la edad fértil más adecuada.

Y tomando en cuenta lo anterior se encontró que la mayoría de las interacciones farmacológicas se suscitaron en estas pacientes, ya que los esquemas farmacoterapéuticos de cada una de las pacientes internadas por parto o cesárea contenían más de 5 fármacos, lo cual aumentó el riesgo de aparición de interacciones, sin embargo es importante señalar que si se analiza el porcentaje de interacciones reportadas con la cantidad de medicamentos prescritos por mes es mínima.

De las interacciones reportadas casi la totalidad fue de tipo farmacocinético específicamente en el proceso de absorción ya que los medicamentos entre los que se presentaron las interacciones son de absorción pH dependientes.

Tales interacciones farmacocinéticas se llevaron a cabo entre los antiácidos que contenían magaldrato y dimeticona o sales de aluminio, calcio y magnesio con ciprofloxacino como se puede observar en la tabla 8, ya que el antiácido adhiere a la mucosa dañada, formando un recubrimiento protector y por su efecto buffer ajusta el pH gástrico entre 3 y 5, rango óptimo que propicia la curación de las lesiones ácido/pépticas y el alivio rápido de los síntomas (dolor, ardor, pirosis, distensión), sin embargo la modificación de este pH hace que la absorción del ciprofloxacino sea menor, es por esto se sugiere administrar estos medicamentos con un intervalo de diferencia de 2 a 3 horas, ya que el magaldrato y dimeticona permanece en el estómago aproximadamente 35 minutos más que los antiácidos convencionales a base de hidróxidos de aluminio y magnesio. La modificación del pH gástrico por los inhibidores de la secreción o los antiácidos pueden cambiar la absorción de aquellos fármacos que se absorben mejor en un entorno ácido como es el caso del ciprofloxacino.

Entre las interacciones con mayor frecuencia detectadas durante el periodo de investigación se encuentran las interacciones farmacodinámicas, que son aquellas que aparecen entre fármacos que actúan en el mismo sitio de acción (directas) o, mediante mecanismos de acción distintos, afectan el mismo efecto biológico, estas últimas son por ejemplo las interacciones ocurridas entre el ketorolaco y el ketoprofeno, ketorolaco y enoxaparina, Ketorolaco y dexketoprofeno-trometamol, ketorolaco y venlafaxina, así como ketorolaco y levofloxacino, en estos casos el efecto terapéutico o tóxico final es la consecuencia de interacción de efectos y no de mecanismo. Es por esto que muchas de estas interacciones son intuitivamente evidentes.

Las interacciones que se reportan en la tabla 8 entre el ketorolaco y otros medicamentos combinados con este suelen ser ejemplos clásicos en la literatura (27). El ketorolaco es un analgésico que potencia la capacidad hemorrágica de los anticoagulantes y los antitrombóticos como es el caso de la enoxaparina, pero estos casos suelen complicarse por la capacidad gastrolesiva del ketorolaco y peor aún cuando se combinan dos analgésicos igualmente gastrolesivos, esto aumenta la posibilidad de sangrado digestivo. No sin olvidar que por los datos obtenidos las pacientes tratadas con estos esquemas terapéuticos presentan mayor susceptibilidad a las hemorragias puesto que son pacientes con diagnósticos como parto o cesárea o que presentan problemas de miomatosis uterinas o sangrados anormales, lo cual pone seriamente en riesgo su vida.

Otro tipo de interacciones frecuentes en este estudio aparece con la administración conjunta de depresores del SNC como ocurre en la combinación entre loracepam y fentanilo así como entre loracepam y morfina, ya que se produce un efecto sinérgico aditivo de depresión del SNC.

La administración concomitante de midazolam y ranitidina incrementó la exposición sistémica a midazolam en 23 al 66% o no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del midazolam. Se reporta como una interacción moderada ya que algunos autores indican que es poco probable una interacción clínicamente

significativa entre midazolam y ranitidina en la práctica clínica y que no se requiere ajustar la dosificación del midazolam.

El omeprazol sódico, es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos de sal sódica. La disolución de omeprazol sódico se lleva a cabo en el intestino delgado, disociándose en iones de omeprazol y sodio. Omeprazol reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Su rápido inicio de acción permite con una dosis diaria, un control reversible de la secreción de ácido gástrico.

Sitio y mecanismo de acción: Omeprazol es una base débil que se concentra y convierte en su forma activa en el medio ambiente altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, en donde inhibe a la enzima H⁺/K⁺ATPasa, la bomba de ácido. Este efecto sobre el paso final del proceso de formación de ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz de la secreción de ácido tanto basal como estimulada, sin depender del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos que se observan, se explican por la acción de omeprazol sobre la secreción de ácido.

El omeprazol en combinación con la ampicilina resulta en una disminución de los efectos de la ampicilina debido a que esta última es estable en presencia del ácido gástrico y se absorbe bien en el tracto gastrointestinal pero puesto que el omeprazol modifica las condiciones de acidez del estómago hace que la absorción del antibiótico (ampicilina) disminuya considerablemente.

La hidrocortisona, como los esteroides adrenocorticales, modifica la respuesta inmune corporal a diversos estímulos. Además, tiene un potente efecto antiinflamatorio y puede causar profundos y variados efectos metabólicos. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden favorecer la aparición de nuevas infecciones durante su uso. De aquí que se

reporta la interacción entre la hidrocortisona y el levofloxacino, también la literatura reporta que la administración concomitante de fármacos anti-inflamatorios no esteroides con una quinolona, incluyendo levofloxacino, puede incrementar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas.

La coadministración de carbamazepina y el paracetamol puede disminuir la biodisponibilidad del paracetamol/acetaminofén.

Uno de los objetivos principales de este trabajo fue proponer soluciones para evitar o prevenir la presencia de interacciones farmacológicas en el servicio de ginecoobstetricia del hospital privado, es por esto que se sugiere como primer paso en el manejo de las IF ser consciente de que los pacientes están en tratamiento con fármacos que potencialmente interaccionan entre sí.

Por tanto, hay que tener en cuenta cuando se prescribe un nuevo fármaco, cuáles son los medicamentos que el paciente ya está tomando. A continuación, es necesario valorar la importancia clínica de cada posible IF, así como identificar a los pacientes de riesgo.

CONCLUSIONES

- Las interacciones más frecuentes en las terapias prescritas a las pacientes del servicio de ginecoobstetricia ocurrieron en combinaciones de AINES, antibióticos y antiulcerosos.
- Las interacciones más frecuentes no representaron riesgo potencial grave para las pacientes.
- La aparición de interacciones no estuvo condicionada por el número de fármacos administrados por paciente.
- Como manejo terapéutico preventivo se propone:
 - ❖ Evitar la combinación de múltiples fármacos
 - ❖ Monitorizar el tratamiento farmacológico
 - ❖ Medir los niveles plasmáticos de los fármacos
 - ❖ Consultar al farmacéutico clínico
- Como manejo terapéutico correctivo se propone:
 - ❖ Ajustar la dosis
 - ❖ Evaluar la relación riesgo/beneficio
 - ❖ Modificar la terapia farmacológica si el riesgo potencial de las interacciones es grave

ANEXO1.- Formato de Perfil Farmacoterapéutico.

Paciente:	Peso:	Edad:	talla:	sexo:
Dx:	F. Nac:	Cama:		
Alergias:				
Medico tratante:				
Antecedentes:				

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA DE ADMON.	FREC DE ADMON.	DOSIS REC.	IF

**ANEXO 2.- Diagnósticos de Ingreso más Frecuentes en en Servicio de
Ginecoobstetricia**

PATOLOGIA
Amenaza de Aborto
Cesárea
Desproporción fetoterapéutica
Diabetes gestacional
Dismenorrea
Displasia Cervical
Dolor Pélvico
Embarazo a Término
Embarazo de Alto Riesgo
Embarazo Ectópico
Endometriosis
Gigantomastía
Hemorragia
Hiperhémesis Gravídica
Hipotiroidismo No especificado
Incontinencia
Leiomioma uterino
Metrorragias
Miomatosis uterina
Neoplasia de ovario
Nódulos mamarios
Parto Normal
Preclamsia Grave
Prolapso Uterino
Problemas ováricos
Supervisión Embarazo

ANEXO 3.- Medicamentos del Stock de Piso de Ginecoobstetricia

PRESENTACIÓN/ CONCENTRACION	PRINCIPIO ACTIVO	ACCION TERAPEUTICA
AMPOLLETAS 80 MG/2	Gentamicina	Antibiótico
FRASCO AMPULA 1.0 G/3	Ampicilina	Antibiótico
1 G I.V FRASCO AMPULA	Cefotaxima	Antibiótico
FRASCO AMPULA 1.0 G	Cefalotina	Antibiótico
1.0 G I.V FRASCO AMPULA	Ceftriaxona	Antibiótico
FRASCO AMPULA 750 MG	Cefuroxima	Antibiótico
FRASCO AMP 400 MG/200 ML	Ciprofloxacino	Antibiótico
FCO AMP 400 MG /200 ML	Ciprofloxacino	Antibiótico
I.V.MINBAG 500 MG/100 ML	Levofloxacino	Antibiótico
I.V. MINIBAG 750 MG/150 ML	Levofloxacino	Antibiótico
AMPOLLETA 600 MG/4 ML	Clindamicina	Antibiótico
JGA 6 MG/2 ML ADENOSINA *IMP*	Adenosina	Antiarrítmico
AMPOLLETAS 150 MG/3 ML	Amiodarona	Antiarrítmico
AMP. 5 MG/2 ML	Verapamilo	Calcioantagonista, antianginoso, antiarritmico y antihipertensivo
AMP. 20 MG/1 ML *IMP*	Hidralacina	Antihipertensivo/vasodilatador
AMP 50 MG *IMP*	Nitroglicerina	Antianginoso
AMP 5 ML	Pargeverina	Antiespasmódico
AMPOLLETAS 1 ML	Butiliosina	Antiespasmódico

AMP-100 MG/2 ML	Clonixinato de lisina	Analgésico
AMPOLLETAS 30 MG/2 ML	Ketorolaco Trometamina	Analgésico no narcótico
AMPOLLETAS 100/7.5 MG	Lisina, pargeverina	Analgesico y antiespasmodico
AMP 2.5 G/5 ML	Metamizol sódico	AINE, Antipirética y Antiespasmódica
AMPOLLETAS 2.150 G/5 ML	Metamizol	Analgesico no narcotico, antipirético
FRASCO AMPULA 1 G	Paracetamol	Analgésico, Antipirético
AMPOLLETA 30 MG	Ketorolaco Trometamina	Analgésico no narcótico
FRASCO AMP 40 MG	Parecoxib sódico	Analgésico
INTRAVENOSO AMP 100 MG	Ketoprofeno	Antiinflamatorio, Antipirético y Analgésico
AMPOLLETA 10 MG/1ML	Clorfenamina	Antihistamínico
AMPOLLETA 2.5 ML	Bromuro de ipatropio, salbutamol	Broncodilatador
AMPOLLETA DE 50 MG/ML	Dimenhidrato	Antiemético y Antivertiginoso
AMPOLLETAS 6.5 MG/1 ML	Tietilperacina	Antiemético y Antivertiginoso
AMPOLLETA 8 MG / 4 ML	Ondansetrón	Prevencion de nauseas y vomito inducidos por quimioterapia
AMPOLLETA 4 MG	Ondansetrón	Prevencion de nauseas y vomito inducidos por quimioterapia
AMPOLLETAS 50 MG/2 ML	Ranitidina	Antiulceroso de accion altamente selectiva sobre receptores H2

AMPOLLETAS 50 MG	Trimebutina	Normorregulador del tono y la motilidad gastrointestinal, favorece adecuada recuperacion postoperatoria del transito GI
AMPOLLETA 10 MG	Metoclopramida	Gastroenterocinético, antiemético y analgésico
AMPOLLETA 50 MG/2ML	Ranitidina	Antiulceroso
AMPOLLETA 8 MG/2 ML	Dexametasona	Corticoide sistémico
FCO. AMPULA 500 MG/8 ML	Metilprednisolona	Corticosteroide
AMPOLLETAS 20 MG/2 ML	Furosemida	Dirético y Antihipertensivo
AMPOLLETA 7.5 % 8.9 MEQ/10 ML	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
FCO AMPULA 7.5% 50 ML 44.5 MEQ	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
FRACSO AMPULA 20 UI/ML *IMP*	Vasopresina	Antidiurética
AMPOLLETA 100 MCG/1 ML	Carbetocina	Análogo sintético de acción prolongada de la oxitocina
AMPOLLETAS 0.5 MG/ML	Orciprenalina	Broncodilatador
AMPOLLETAS 250MG/10 ML	Aminofilina	Broncodilatador antiasmático
BOLSA I.V 500 MG/100 ML	Metronidazol	Anaerobocida y Bactericida
FRASCO AMPULA 40 MG	Omeprazol	Inhibidor de la bomba de protones en el estómago

FRASCO AMPULA 40 MG	Esomeprazol	Inhibidor de la bomba de protones en el estómago
FRASCO AMPULA 40 MG	Pantoprazol	Antiulceroso
CAPSULAS 400 MG	Cefixima	Antibiótico
TABLETAS 1.0 G	Cefalexina	Antibiótico
TABLETAS 500 MG	Cefalexina	Antibiótico
TABLETAS 500 MG	Cefuroxima sódica	Antibiótico
CAPSULAS 400 MG	Ceftibuten	Antibiótico
TABLETAS 500 MG	Ciprofloxacino	Antibiótico
CAPSULAS 300 MG	Clindamicina	Antibiótico
TABLETAS 500 MG	Levofloxacino	Antibiótico
CAPSULAS 500 MG	Ciprofloxacino	Antibiótico
TABLETAS 250 MG.	Metildopa	Antihipertensivo
TABLETAS 10 MG	Hidralacina	Antihipertensivo/vasodilatador
GRAGEAS 50 MG	Hidralacina	Antihipertensivo/vasodilatador
CAPSULAS 10 MG	Nifedipino	Antihipertensivo, antianginoso
TABLETAS 10 MG	Dinitrato de isorbida	Vasodilatador coronario
GRAGEAS 10 MG	Butilhiosina	Antiespasmódico
TABLETAS 10 MG	Ketorolaco Trometamina	Analgésico no narcótico
TABLETAS 125 MG	Clonixinato de lisina	Analgésico
TABLETAS 250 MG	Clonixinato de lisina	Analgésico
TABLETAS 750 MG	Paracetamol	Analgésico, Antipirético
TABLETAS 500 MG	Paracetamol	Analgésico, Antipirético
GRAGEAS	Lisina, pargeverina	Analgesico y antiespasmodico

GRAGEAS 0.125MG	Metilergometrina	Oxitotóxico
TABLETAS 20 MG	Orciprenalina	Broncodilatador
20 MG CAPSULAS	Omeprazol	Inhibidor de la bomba de protones en el estómago
GRAGEAS 40 MG	Pantoprazol	Antiulceroso
TABLETAS 0.5 MG	Cabergolina	Inhibidor/supresor de lactación
SOLUCION 5 MG/ML FRASCO/10 ML	Salbutamol	Broncodilatador
SOLUCION 0.3 % FRASCO/120 ML	Ambroxol	Mucolítico
SUSP.MENTA FCO/360ML (DU30ML)	Aluminio, magnesio y Dimeticona	Antiácido
SUSP. 180ML DU 30 ML	Leche de magnesia	Antiácido y laxante
ENEMA 5 ML	Citrato de sodio, lauril sulfoacetato de sodio	Laxante
SUSPENSION FRASCO 300 ML DU.30ML	Aceite mineral e Hidróxido de magnesio	Laxante y lubricante
SUPOSITARIOS 100 MG	Ketoprofeno	Antiinflamatorio, Antipirético y Analgésico
GEL SOBRES 10 ML	Magaldrato y Dimeticona	Antiácido, antiflatulento
GRANULADO SOBRE 5 G	Plántago ovato y senósidos A y B	Laxante
POLVO SOBRES	Ispaghula husk (Plántago)	Regulador intestinal

TABLETAS 200 MG	Ketoprofeno	Antiinflamatorio, Antipirético y Analgésico
CAPSULAS 100 MG	Ketoprofeno	Antiinflamatorio, Antipirético y Analgésico
TABLETAS 100 MG	Aceclofenaco	Antiinflamatorio no esteroideo
CAPSULAS 200 MG	Celecoxib	Analgésico y antiinflamatorio
TABLETAS 10 MG	Loratadina	Antihistamínico
PERLAS 100 MG	Benzonatato	Antitusivo
TABLETAS 8.6 MG	Senósidos A-B	Laxante
TABLETAS 8 MG	Ondansetrón	Prevencion de nauseas y vomito inducidos por quimioterapia
TABLETAS 150 MG	Ranitidina	Antiulceroso de accion altamente selectiva sobre receptores H2
TABLETAS 10 MG	Metoclopramida	Gastroenterocinético, antiemético y analgésico
TABLETAS 100 MG	Trimebutina	Normorregulador del tono y la motilidad gastrointestinal, favorece adecuada recuperacion postoperatoria del transito GI
POLVO SOBRES	Gluconato de potasio	Tratamiento y prevencion de hipopotasemia
TABLETAS 5 MG	Acido Fólico	Previene defectos congénitos
TABLETAS 0.2 MG.	Maleato de ergometrina	Antihemorrágico

REFERENCIAS

- 1.- García Batlle, C. , Poblador, R. 2002. **Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General.** Farmacia Hospitalaria. Vol. 26. N.º 2: 110-118, 2002
- 2.- Bustamante, G., Doménico D. 2005. **Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie Clínica).** VITAE Academia Biomédica Digital. No 25.
- 3.- Mico, J.A., Moreno M.R., Rojas O. **2002. Interacciones medicamentosas en programas de mantenimiento y deshabituación a opiáceos.** Dpto. Neurociencias, Universidad de Cádiz.
- 4.- Anta, R., Flores Baeza, MJ., Cayuela Fuentes, J. **Interacciones medicamentosas en la administración de fármacos dentro del proceso de enfermería Clínica.** Hospital General Universitario de Murcia, unidad Morales Meseguer. 2002.
- 5.- Linda M. STRAND, Peter C. MORLEY, Robert J. CIPOLLE, Ruthanne RAMSEY, Grace D. LAMSAM Traducido de Ann Pharmacother 1990; 24: 1093-1097 (con autorización a Fundación Pharmaceutical Care España) **Problemas relacionados con el medicamento: su estructura y función.** Pharmaceutical Care España 1999; 1: 127-132
- 6.- De Blas Matas, B.,Laredo Velasco, L.,Vargas Castrillón, E. 2004. **Interacciones de los fármacos más consumidos.** Revista Mexicana de ciencias farmacéuticas. Vol 28. No 1.

7.- Gómez Olivan, M., Hernández, C. 2006. **Identificación e impacto Clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del Hospital ISSSTE Pachuca, México.** Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 27. No. 004:30-37

8.-Baños Díez, J. E., March Pujol, M. **Farmacología ocular.** Edicions UPC, 2002. Vol 22: 218.

9.- Schwartz-Bloom R., Walsh Carol. **Levine's Pharmacology Drug actions and Reactions.** 7a edición, ed. Taylor-francis. USA.2005

10.- GARCÍA BATLLE,C., PLA POBLADOR, R. **Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General.** Servicio de Farmacia. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona Vol. 26. N.º 2, pp. 110-118, 2002

11.- MICÓ1, J.A., MORENO BREA2, M.R. , ROJAS CORRALES, O. **Interacciones medicamentosas en programas de mantenimiento y deshabitación a opiáceos.** Dpto. Neurociencias, Universidad de Cádiz: Facultad de Medicina. Ciencias de la Salud. Vol 20

12.- Govantes Betes, J., Lorenzo Velázquez, P., Govantes Estes, C. (2006) **Manual Normon 8ª edición.** Ed. Laboratorios Normon. Cap 30 pp 395-413

13.- Duran Sánchez P., Cabero Roura LI. **Fármacos y drogas durante el embarazo. Tratado de obstetricia, Ginecología y medicina de la reproducción.** Tomo 1.SEGO. Madrid. Ed.Médica Panamericana 2003.pp.1117-1129.

14.-García Mutiloa M.A., Lapeña Calavia S.S., Ceres Ruiz R., Aguirre G. S. **Protocolo de utilización de fármacos en embarazadas y lactancia.** Medicina. Ed. Doyma SL. Madrid. 8º Edición, nº41. pp. 4387- 4379

15.- Briggs GG et al. ***Drugs in pregnancy and lactation***. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

16.- The United States Pharmacopeial Convention. USP DI 1995. 15th ed. Volume I: **Drug Information for the Health Care Professional**. Rockville: The Convention, 1995.

17.- G. Hardman J., Limbird E., Molinoff Perry B., Ruddon R., Goodman Gilman A. (1997) **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 9ª edición. Vol I. Ed. MacGrawHill.

18.- Katzung G. B. (2007) **Farmacología básica y clínica**. 10ª edición. Ed. Manual moredno. México

19.- Botero U. J., Jubiz Hazbún A. (2004) **Obstetricia y Ginecología: Texto integrado**. 7ª edición. Ed. Investigaciones Biológicas. España. Pp 46-65

20.- Donat Colomer F., Didona N. (2000) **Enfermería maternal y ginecológica**. Ed. Díaz de Santos. España. Pp 82-87

21.- Botella Llusía J., Clavero Núñez J. A., (1993) **Tratado de ginecología: fisiología, obstetricia, perinatología, ginecología, reproducción**. 14ª Edición. Ed Díaz de Santos

22.-Lüllmann H., Mohr K. (2006) **Atlas de Farmacología**. 2ª Ed. Edición Ed. Elsevier. España pp 70-75

23.-Baños Díez J. E., Farré Albaladejo (2002) **Principios de Farmacología Clínica: Bases científicas de la utilización de medicamentos**. Editorial elsevier. España pp 83-115

- 24.-Aguilar Cordero M. J., Álvarez Gómez J. L. (2005) **Lactancia Materna**. Editorial Elsevier. España. Pp 422-426
- 25.-Gluck, P.A. (2008) **Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica**. Volumen 35 no 1: *Seguridad de la paciente en obstetricia y ginecología: mejora de resultados, reducción de riesgos*. Editorial Elsevier. España. Pp 20-22
- 26.-Smith R. P., Setter F. (2004) **Netter Obstetricia, Ginecología y salud de la mujer**. Ed. Masson. España. Pp 524-530.
- 27.-López Castellano A., Moreno Royo L., Villagrasa Sebastián V. (2005) **Manual de Farmacología: Guía Para El Uso Racional Del Medicamento**. Ed. Elsevier. España pp 425-430
- 28.-González-Merlo J., González Bosquet E. (2003) **Ginecología**. 8ª Edición. Ed. Masson. España pp 728-732
- 29.-Velasco Martín A. (2001) **Compendio de farmacología general**. Editorial ediciones Diaz de Santos. España pp 141-147
- 30.-Tejada Adell M. (2005) **El paciente agudo grave: Instrumentos diagnósticos y terapéuticos**. Ed Elsevier. España. Pp 478-492.
- 31.-Armijo J. A., Mediavilla A. (2004) **Farmacología humana**. 4ª edición. Editorial Elsevier. España. Pp 175-184
- 32.-Ahumada Vázquez I., Santana Falcón M. L., Serrano Molina J. (2003) **Farmacología práctica: para las diplomaturas en ciencias de la salud (enfermería, fisioterapia, podología) con autoevaluación**. Ed Diaz de Santos. España pp 25-28

33.-Martín Zurro A., Cano Pérez J. F. (2003) **Atención primaria: conceptos, organización y práctica** Vol I. Ed. Elsevier. España pp 683-685

34.-Page Clive P., Curtis M., Hoffman B. B. (1998) **Farmacología integrada**. Ed. Masson. España pp 78-81

35.-Meneu R., Peiró S. (2004) **Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica**. Ed Elsevier. España pp 39-44