



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

**Una nueva clasificación en función de las fuentes de
variabilidad en la respuesta. Grupo terapéutico C:
Aparato cardiovascular**

Yaiza Martínez Cano

Sevilla, Febrero 2020



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**Una nueva clasificación en función de las fuentes de
variabilidad en la respuesta. Grupo terapéutico C:**

Aparato cardiovascular

ALUMNA: Yaiza Martínez Cano

FECHA: Febrero 2020

DEPARTAMENTO: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

TUTOR: Dr. Antonio María Rabasco Álvarez

TIPO DE PROYECTO: Experimental

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1.	CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	6
1.2.	VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS	8
1.3.	FUENTES DE VARIABILIDAD CONSIDERADAS	8
1.3.1.	Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente	8
A.	Factores genéticos.....	8
B.	Factores fisiológicos	9
1.	Edad pediátrica.....	9
2.	Edad geriátrica	10
3.	Sexo	11
4.	Peso corporal.....	11
5.	Embarazo.....	12
C.	Factores patológicos	13
1.	Insuficiencia hepática.....	13
2.	Insuficiencia renal	14
1.3.2.	Fuentes de variabilidad relacionadas con la administración	14
A.	Vía de administración.....	14
B.	Interacción con alcohol	15
C.	Interacción con alimentos.....	15
D.	Interacción entre medicamentos.....	16
E.	Ritmos circadianos	16
1.3.3.	Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco	17
A.	Solubilidad y permeabilidad.....	17
1.4.	MEDICAMENTOS DENOMINADOS COMO ESPECIAL CONTROL TERAPÉUTICO	18
2.	OBJETIVOS	18
3.	METODOLOGÍA.....	19
3.1.	PLATAFORMA	19
3.2.	CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD	20
3.3.	SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD	20
3.4.	BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	21
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
4.1.	ANÁLISIS POR FÁRMACOS Y POR FACTORES.....	22
5.	CONCLUSIONES.....	37
6.	BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN:

La eficacia y la seguridad en la terapia farmacológica se consideran objetivos esenciales a alcanzar para que ésta sea exitosa. Para ello, la posesión de conocimientos farmacológicos extensos y actuales es la herramienta que nos permite indicar de forma apropiada un medicamento a un paciente. Sin embargo, es sabido que la respuesta terapéutica rara vez es homogénea, pues pueden influir en ella factores relacionados con el paciente, con la administración del fármaco o con el medicamento en sí, derivando finalmente en la aparición de efectos secundarios o en alteraciones en la eficacia de los fármacos, incumpliendo por tanto los objetivos marcados inicialmente.

Aunque hoy día esta variabilidad haya sido considerada como inevitable, sabemos que puede ser minimizada. Por ello, la finalidad de este proyecto será analizar las fuentes de variabilidad más relevantes y comprender en qué medida estas pueden afectar a la respuesta terapéutica de los fármacos implicados concretamente en el aparato cardiovascular.

Para ello, en este proyecto que ha sido impulsado por la Cátedra Avenzoar y en el que ya han participado algunos compañeros durante años anteriores, se han analizado a través de una revisión bibliográfica extensa 15 factores de variabilidad previamente acordados. Los datos obtenidos han sido recogidos en una plataforma web y posteriormente estos se han estudiado y analizado en base tanto a los fármacos como a los factores de variabilidad, concluyendo de esta forma qué fármacos son los que presentan una mayor o menor susceptibilidad a variar su respuesta terapéutica, y qué fuentes de variabilidad son las más o menos influyentes en cada grupo de fármacos.

Los resultados obtenidos serán después anexados a una gran base de datos que estará disponible en un futuro próximo en las farmacias comunitarias.

Palabras clave: variabilidad, farmacocinética, respuesta terapéutica.

1. INTRODUCCIÓN

“La razón de ser de la Farmacología es el paciente. Porque si no hay paciente, el fármaco deja de serlo y se devalúa en una molécula química, sin más” (Florez et al., 2008).

Está claro que la terapia farmacológica es uno de los mejores instrumentos que poseemos para preservar y optimizar la salud, aunque el uso de medicamentos no se encuentra libre de peligro

(Gutiérrez et al., 2016). Es por ello que la indicación y la dispensación de un medicamento a un paciente es una tarea que requiere de conocimientos farmacológicos razonables, de actualidad y consonantes con la enfermedad y los síntomas a tratar (Galarraga, 2018).

La administración de un medicamento a un paciente se considerará exitosa siempre y cuando cumpla con dos objetivos: ser eficaz y ser segura (Ibarra, 2014). Por ello, el objetivo actual y principal de la tecnología farmacéutica es fabricar preparados farmacéuticos seguros, estables y eficaces sin descuidar la cuestión monetaria (Moyano, 2019). Sin embargo a lo largo de la historia se ha comprobado que la respuesta terapéutica pocas veces es homogénea, lo cual se debe a la gran variabilidad en la respuesta a los fármacos (Galarraga, 2018). Por ello, el estudio de las variables del sujeto y del medio ambiente donde se encuentra, son claves fundamentales para el éxito de la terapia (Moyano, 2019).

Con motivo de este hecho, en este proyecto impulsado por la Cátedra Avenzoar vamos a describir y clasificar las variables que pueden influir en la respuesta terapéutica y en sus efectos indeseables.

1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

En el año 1969 durante el congreso celebrado en Oslo, "*The Consumption of Drugs*", se plantea por primera vez la necesidad de desarrollar un sistema internacional para clasificar los medicamentos y facilitar su estudio. Es en esta asamblea donde se creó el grupo DRUG (*Drug Utilization Research Group*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Saladrigas, 2004).

Fue en los años 70 cuando un grupo de investigadores noruegos se dispusieron a variar y expandir el antiguo sistema de clasificación anatómica (*AC System*), proyectando así la clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (Saladrigas, 2004).

Esta novedosa clasificación permitió corregir las carencias de la anterior, como la dificultad para clasificar los medicamentos que estaban conformados por más de un principio activo y la complejidad de clasificación de aquellos fármacos que con idéntica forma farmacéutica y vía de administración, poseían pautas para diferentes indicaciones (Moyano, 2019).

Se caracteriza por ser un modelo de cifrado farmacológico dispuesto en 5 niveles donde cada categoría se cifra por números o letras: el primer nivel corresponde con el grupo anatómico principal, el segundo, el tercero y el cuarto corresponden a los subgrupos químico / farmacológico / terapéutico y el quinto nivel corresponde con el nombre del principio activo

(Figuroa, 2009).

Son 14 los grupos anatómicos principales:

- A: Aparato digestivo y metabolismo.
- B: Sangre y órganos hematopoyéticos.
- C: Aparato cardiovascular.
- D: Dermatología.
- G: Aparato genitourinario y hormonas sexuales.
- H: Hormonas de uso sistémico, (excepto hormonas sexuales).
- J: Antiinfecciosos por vía general.
- L: Terapia antineoplásica.
- M: Aparato musculoesquelético.
- N: Sistema Nervioso Central.
- P: Antiparasitarios.
- R: Aparato Respiratorio.
- S: Órganos de los sentidos.
- V: Varios

De entre todos ellos, el grupo en el que se va a centrar nuestro estudio es el C, Aparato cardiovascular (figura 1).

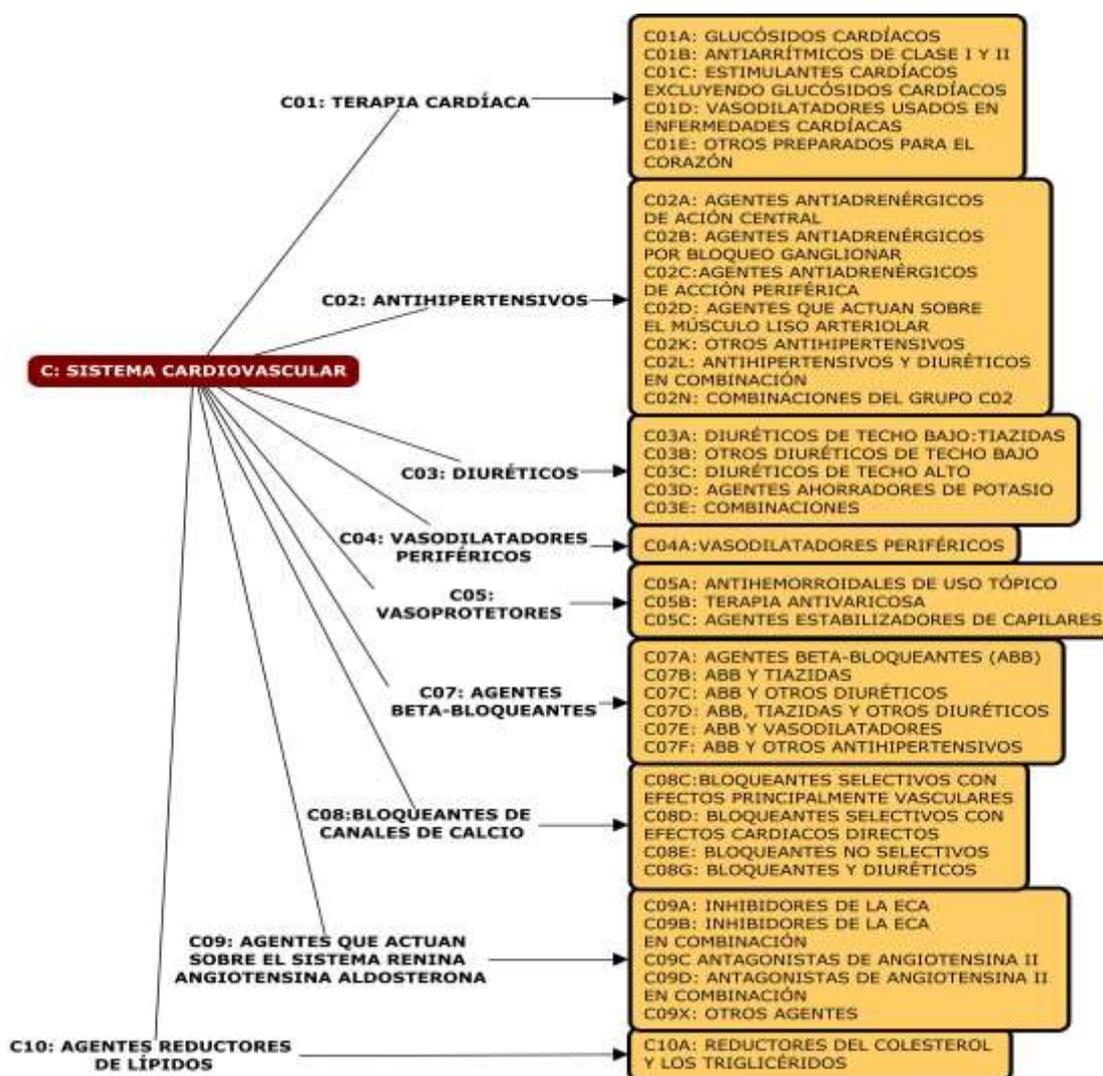


Figura 1. Clasificación ATC de los medicamentos del grupo C

1.2. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

Hace ya más de un siglo, Osler escribía en una de sus publicaciones: *“Si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina sería sólo ciencia y no arte”* (*“The Principles and Practice of Medicine”*, Sir William Osler, 1892) (Galarraga, 2018).

El ámbito teórico y sobre todo la práctica clínica revelan que no hay dos individuos exactamente iguales; de hecho, en terapéutica es muy frecuente que tras la administración de una misma dosis a diferentes pacientes, algunos de ellos presenten la respuesta esperada, mientras que otros presentarán una respuesta deficiente o inexistente y el resto una respuesta acentuada (Galarraga, 2018).

Esta variabilidad obedece a diferentes aspectos, principalmente a los procesos que tienen lugar una vez el fármaco ingresa en el organismo, entre los que encontramos la absorción, la distribución, la metabolización y la eliminación. Estos parámetros farmacocinéticos pueden estar a su vez influenciados por otra serie de cofactores, como **factores intrínsecos** (la edad, la etnia, el sexo, la genética o el embarazo) o **factores extrínsecos** (como las causas ambientales, el consumo de alcohol o las interacciones farmacológicas) (Belloso y Redal, 2010).

Hoy día, esta variabilidad ha sido aceptada como inevitable, y el conocimiento de los diferentes factores hace que se pueda hallar beneficio real de la terapia farmacológica en un paciente individual (Galarraga, 2018); es decir, es el paso para avanzar en el ámbito de la medicina personalizada (Belloso y Redal, 2010), más eficaz y menos dañina, acercándonos de ésta forma al concepto de medicamento ideal (Norton, 2002).

1.3. FUENTES DE VARIABILIDAD CONSIDERADAS

1.3.1. Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente

A. Factores genéticos

En 1953 se produjo uno de los pasos decisivos para el análisis del genoma molecular: el descubrimiento de la estructura de doble hélice de la molécula de ADN, por Francis Crick y James Watson (Morón, 2018). Posteriormente, en el año 1959, Frederick Vogel, comenzó a usar por primera vez el término “Farmacogenética” (Moyano, 2019), y más tarde en los años 80 nació el llamado Proyecto Genoma Humano (PGH) a través del cual se consiguió conocer el total de genes que posee nuestra especie (Morón, 2018). Hoy en día se realizan estudios en dos disciplinas, la Farmacogenética, orientada a investigar las consecuencias farmacológicas de un solo gen mutado, y la Farmacogenómica, en la que se requieren métodos designados al estudio

de un patrón genético, es decir, observando de forma simultánea la estructura y expresión de conjuntos complejos de genes (Kalow, 2006). Ambas poseen un objetivo común: intentar comprender cómo las diferencias en los genes y su expresión influyen en la respuesta a los fármacos (Moyano, 2019).

Un ejemplo que se puede encontrar en el campo de las enfermedades cardiovasculares son las estatinas. Estos fármacos son inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa), que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, inhibiendo así uno de los pasos iniciales y limitantes de la síntesis del colesterol (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Ficha Técnica (FT) de Simvastatina). Conocer la variabilidad genética nos permite poder predecir la aparición de miopatías inducidas por los mismos (Scibona et al., 2014). De hecho, en ocasiones se recomienda realizar un genotipado del individuo en cuestión para conocer la presencia del polimorfismo, formando este procedimiento parte de una evaluación beneficio-riesgo previo a prescribir dosificaciones altas de medicamentos como simvastatina (Genetics Home Reference; FT de simvastatina).

B. Factores fisiológicos

1. Edad pediátrica

En neonatos, el pH estomacal se encuentra aumentado (hasta 6-7), y no será hasta los 30 meses de vida cuando se iguale al pH de un adulto sano, por lo que durante este periodo se puede ver afectada la difusión simple de los fármacos y la estabilidad de los mismos. Por otro lado, el vaciamiento gástrico se ve afectado por diversos factores como la composición del alimento, su densidad, la inmadurez de la mucosa intestinal, la función biliar y la actividad enzimática del páncreas y del intestino o la flora bacteriana, que se encuentra disminuida y es cualitativamente diferente (Saavedra et al., 2008; Juárez et al., 2009; González y Rabasco, 2010). Con respecto a la distribución, los recién nacidos poseen un valor inferior de albúmina plasmática en relación a los adultos, aunque varios estudios apoyan la idea de que alcanzan valores del adulto al cabo del año de vida (Juárez et al., 2009). Por otro lado, se ha observado que tanto las reacciones de biotransformación de fase I como de fase II se encuentran reducidas, por lo que la capacidad de metabolización de los fármacos es ínfima o nula hasta aproximadamente los 2 ó 3 años de vida. Sin embargo, parece ser que los niños y niñas que se hallan entre las edades de preescolar y adolescencia poseen una capacidad metabólica aumentada (Saavedra et al., 2008; Juárez et al., 2009). La excreción, proceso por el cual el fármaco es eliminado del organismo, se produce en gran medida a través de los riñones, órganos que terminan su madurez durante la primera infancia. Encontramos un ritmo de filtración relativamente lento debido a una insuficiente

capacidad de la nefrona para llevar a cabo el proceso de filtración glomerular (Saavedra et al., 2008), la deficiente regulación del equilibrio ácido-base o el menor grado de irrigación sanguínea que pueden provocar la modificación farmacocinética de los fármacos, presentando estos una semivida muy prolongada (Juarez et al., 2009).

2. Edad geriátrica

En este tipo de pacientes encontramos dificultades añadidas, pues no sólo habrá que considerar variaciones en los mecanismos ADME, sino que la población geriátrica presenta en gran porcentaje co-morbilidades y politerapia (considerado como el consumo de más de 5 fármacos diarios) (Domínguez-Gil, 2003). De hecho, según algunos estudios realizados en España, aproximadamente un 50% de pacientes mayores de 65 años son polimedcados y consumen de media 9 fármacos al día. Todo esto, unido a otros factores como la debilidad, su percepción de la enfermedad y la vejez, la dependencia o el deterioro cognitivo, hacen de este tipo de personas, pacientes complejos y aún muy desconocidos (Medina-Gutiérrez y Lugo-Goytia, 2006).

Con respecto a los procesos cinéticos, en la absorción encontramos un aumento del pH gástrico, una disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico, del tránsito intestinal, del efecto de primer paso hepático y del flujo sanguíneo esplácnico, lo que derivará en una solubilidad e ionización modificadas, una menor velocidad de absorción y un aumento de la biodisponibilidad de fármacos de absorción lenta o de alta extracción hepática (Domínguez-Gil, 2003; González y Rabasco, 2010). En la distribución, encontramos una disminución de la masa corporal y del agua, mientras que la proporción de grasa aumenta con respecto al peso corporal total. En consecuencia, el volumen aparente de distribución (Vd) de fármacos hidrosolubles disminuye, lo que se ve reflejado en un aumento de sus concentraciones en plasma. También encontramos diferencias a nivel de proteínas plasmáticas, pues, aunque la cantidad total no esté modificada, sí lo está su composición (Domínguez-Gil, 2003; Menditto et al., 2020). En el ámbito del metabolismo a nivel hepático, disminuye la capacidad de biotransformación (sobre todo de fase I), la masa hepática y el flujo sanguíneo, lo que conlleva una disminución general del poder de metabolización (Domínguez-Gil, 2003). Por último, la excreción renal y sus alteraciones en la edad son los procesos mejor documentados, ya que pueden llevar a una reducción del aclaramiento renal y a una prolongación de la semivida de eliminación conduciendo a una acumulación progresiva de los fármacos y sus metabolitos. En este caso las dosis pueden ajustarse utilizando el aclaramiento de creatinina, estimado a partir de la creatinina sérica, utilizando fórmulas que incluyen correcciones para la edad, peso y sexo (Domínguez-Gil, 2003).

3. Sexo

Aunque el principal establecimiento del sexo se produzca a lo largo del desarrollo embrionario, el proceso continuará después del nacimiento, cuando se establezca el eje hipotálamo-hipofisario-gónada que llevará a un incremento de la diferenciación sexual, afectando al desarrollo corporal y a su fisiología (Ibarra, 2014; Díaz-Hernández y Merchant-Larios, 2017).

Por tanto, se espera que hombres y mujeres difieran tanto cualitativa como cuantitativamente en el perfil hormonal, presentando diferencias fisiológicas que alteren la respuesta a los medicamentos (Ibarra, 2014). Entre ellas, algunas diferencias de las más destacadas son:

- **La composición corporal:** los hombres presentan un peso entre el 15 y el 20% superior a las mujeres, además de presentar una mayor altura. Por otro lado, las mujeres suelen poseer una mayor proporción de tejido graso y una menor proporción de tejido muscular esquelético y volumen total de agua, lo que puede llevar a diferencias en el Vd de los fármacos (Ibarra, 2014; Tamargo et al., 2017).
- **La distribución del flujo sanguíneo:** en ciertos órganos como en tejido adiposo, miocardio, riñones, región visceral o músculo esquelético es significativamente diferente entre hombres y mujeres, lo que influye por ejemplo en el filtrado glomerular, como es el caso de fármacos que se eliminan casi exclusivamente por excreción renal, que pueden presentar una mayor tasa de eliminación en hombres que en mujeres (Ibarra, 2014; Tamargo et al., 2017).
- **El tracto gastrointestinal:** vemos diferencias importantes que pueden afectar principalmente a la biodisponibilidad oral. Se ha observado que el pH a nivel gástrico es significativamente menor en hombres, mientras que en ellas se espera un pH más básico en duodeno. Estas diferencias podrían ser notorias en el proceso de liberación y disolución de algunos principios activos que se administren en formas farmacéuticas sólidas (Ibarra, 2014; Tamargo et al., 2017).
- **En la actividad enzimática:** la mayor relevancia recae sobre la variabilidad en el metabolismo de los fármacos a nivel del citocromo (González y Rabasco, 2010).

4. Peso corporal

En el presente, la obesidad se define como un exceso en la cantidad de grasa corporal, de tal forma que afecta a la salud mental y física del individuo (Medina-Gutiérrez y Lugo-Goytia, 2006; Alegría et al., 2008). Ha sido y es considerada como uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo XXI, tratándose en multitud de ocasiones de un trastorno progresivo (López-Jiménez y Cortés-Bergoderi, 2011). Su diagnóstico se basa fundamentalmente en el

cálculo del índice de masa corporal (IMC) y en los valores que fueron considerados por la OMS para definir sobrepeso y obesidad, donde a partir de un IMC de 24,9 ya se considera sobrepeso (López-Jiménez y Cortés-Bergoderi, 2011).

En el ámbito cardiovascular, encontraremos que con la obesidad se producen una mayor actividad simpática, disfunción endotelial (que conlleva a una inducción de la quimiotaxis y el aumento de la agregación plaquetaria siendo más sencilla la formación de placas de ateroma) o un estado de inflamación generalizado (López-Jiménez y Cortés-Bergoderi, 2011).

En el ámbito farmacocinético estos individuos presentan cambios en el Vd, motivados por un aumento en el porcentaje de tejido adiposo, que se verá reflejado sobre todo en los fármacos lipófilos, de forma que en algunos será necesario un reajuste de la posología (Medina-Gutiérrez y Lugo-Goytia, 2006; Moyano, 2019). Además pueden presentar también un aumento de la alfa-1-glicoproteína ácida, un aumento del flujo renal y modificaciones a nivel de metabolismo hepático (Medina-Gutiérrez y Lugo-Goytia, 2006).

5. Embarazo

Aunque la información sobre fármacos durante el periodo de embarazo es abundante, se halla poca evidencia científica debido sobre todo a razones éticas que llevan a realizar pocos ensayos y publicaciones (Cid, 2018; Sandoval y Sandoval, 2018).

Con respecto a la absorción por vía oral, en el estómago encontramos una menor producción de ácido clorhídrico, un retraso en la velocidad de vaciado gástrico y una disminución del tránsito intestinal por acción de la progesterona. Por otro lado, relacionado con la distribución encontramos dos modificaciones esenciales: hipoproteinemia (por la que será conveniente tener en cuenta el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas) y un aumento del volumen plasmático. Con respecto al metabolismo hepático se puede producir cierta inducción enzimática mediada por las altas concentraciones sanguíneas de progesterona. Y por último, a nivel de excreción, podemos encontrar un mayor flujo plasmático renal y, por tanto, un aumento del ritmo de filtración glomerular, llevando nuevamente a una disminución de la semivida (Cid, 2018; Sandoval y Sandoval, 2018).

Por otro lado, es de esperar que también se tenga en cuenta el potencial daño producido al feto por la administración de los fármacos, sobre todo tras la tragedia relacionada con la talidomida en 1979. De este hecho surgió que la *Food and Drug Administration* (FDA) asignase una serie de categorías de riesgo de embarazo a todos los fármacos disponibles (Sandoval y Sandoval, 2018).

C. Factores patológicos

1. Insuficiencia hepática

El mayor porcentaje de las hepatopatías secundarias a tóxicos son causadas por fármacos utilizados a dosis terapéuticas, ya que aunque las reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con el hígado sean poco frecuentes, son mucho más graves (Arroyo et al., 2008; Perdices et al., 2012). Además, otras afecciones durante el curso evolutivo de la enfermedad hepática, a veces dificultan determinar si el deterioro de la función del hígado es producido por el progreso de la misma o por la administración de un fármaco potencialmente tóxico (Arroyo et al., 2008).

A nivel farmacocinético, encontramos cambios que afectarán en mayor medida al metabolismo hepático y la excreción biliar, aunque también podrán modificar el resto de parámetros (adsorción, distribución y eliminación). Además, las variaciones y la intensidad dependerán del aclaramiento hepático del fármaco (definido como el volumen de sangre por unidad de tiempo a partir del cual el hígado lo extrae completamente) y de la propia enfermedad (Arroyo et al., 2008).

En base al aclaramiento hepático, se clasifican los fármacos en dos grupos:

- Fármacos **con aclaramiento elevado** (cuyo índice de extracción es $> 0,8$): pueden aumentar su biodisponibilidad al verse reducido el efecto de primer paso por una disminución del flujo sanguíneo o cambios anatómicos en el hígado. Son, por ejemplo diltiazem, veapamilo o propranolol (Arroyo et al., 2008).
- Fármacos con **aclaramiento bajo** (con índice $< 0,3$): donde el aclaramiento depende principalmente de la capacidad metabólica del hígado y la unión a proteínas plasmáticas (UPP) del fármaco. Por ejemplo, fármacos que posean una elevada UPP ($> 80\%$), pueden aumentar el aclaramiento hepático debido a la hipoalbuminemia que aparece en fases avanzadas de cirrosis hepática. Por el contrario, afectará de forma menos significativa a fármacos con una disminuida UPP ($< 30\%$) (Arroyo et al., 2012).

Con respecto a la metabolización en sí, las reacciones de oxidación (citocromo P450) se verán más perjudicadas en las primeras fases de la hepatopatía debido a una considerable reducción del aporte de oxígeno, mientras que las reacciones de conjugación no sufrirán variaciones hasta las fases más avanzadas de la enfermedad (Arroyo et al., 2012).

2. Insuficiencia renal

Una de las principales funciones del riñón es la **depuradora**, encargada de eliminar sustancias endógenas y exógenas (Ribes, 2004; Arroyo et al., 2008). Por tanto, los pacientes con nefropatías en los que encontramos una capacidad disminuida de la excreción renal, poseen una mayor probabilidad de sufrir RAM (Arroyo et al., 2008).

Sin embargo, aunque es evidente que la principal modificación se produce a nivel de excreción (especialmente cuando la tasa de filtrado glomerular es inferior a 50 mL/min), también se verán modificados el resto de procesos farmacocinéticos. Se produce una reducción de la absorción oral que en ocasiones puede estar compensada por la eliminación reducida. Por otro lado, con respecto a la distribución, el Vd no se ve alterado, aunque sí se ha visto una disminución de la UPP, hecho relacionado con la acidosis metabólica fruto de la descompensación del equilibrio ácido-base. Y por la parte del metabolismo, serán propensos a producir toxicidad aquellos fármacos con metabolitos activos que son eliminados preferentemente por el riñón (Arroyo et al., 2008).

Concluimos por tanto que, al igual que sucedía en la variable “edad geriátrica”, también será necesario ahora un ajuste de dosis en función del grado de lesión renal que presente el paciente (Bonafont y Bonal, 2009).

1.3.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con la administración

A. Vía de administración

La vía oral, parenteral y tópica son las vías de administración más representadas entre los fármacos utilizados en el aparato cardiovascular.

Por vía parenteral, particularmente intravenosa, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza de forma inmediata, por lo que es utilizada muy frecuentemente en urgencias. En la vía oral encontramos generalmente una biodisponibilidad (AUC, por sus siglas en inglés) menor que en la administración por vía parenteral, y además es necesario que transcurra cierto tiempo desde la administración hasta que se alcancen las concentraciones plasmáticas deseadas, lo que puede suponer una desventaja frente a la vía anterior. Sin embargo, la comodidad en la administración hace de esta vía una de las más utilizadas (Moyano, 2019). La vía tópica cutánea es utilizada normalmente para obtener efectos a nivel local, aunque se ha verificado que la aplicación en zonas de mayor absorción o a través de sistemas transdérmicos se puede lograr un efecto sistémico (Vásquez et al., 2006).

Además, es importante que la técnica en la administración sea la correcta, ya que errores en este aspecto pueden llevar a que el fármaco no llegue a ser administrado o pueda producir toxicidad por una absorción acelerada. Por ejemplo, productos de liberación prolongada, que no deben ser triturados o masticados (Vásquez et al., 2006).

B. Interacción con alcohol

Personas en todo el mundo ingieren alcohol de forma ocasional (aguda) o crónica (alcoholismo). Además es un hecho habitual que el paciente pregunte si puede o no tomar alcohol con su tratamiento, lo que obliga a los profesionales sanitarios a conocer los principales fármacos que pueden interactuar con el etanol y sus efectos (González-González y Zúñiga-Lemus, 2015).

En el caso de ingesta ocasional de alcohol, se ha visto que se produce una inhibición del metabolismo de los fármacos, lo que puede llevar a producir efectos adversos por un aumento en sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, cuando el consumo de alcohol es crónico se puede incurrir en daño hepático, lo que implicaría un menor aclaramiento del fármaco y también, por tanto, modificaciones a nivel de eliminación (Moyano, 2019).

Aunque es destacable el hecho de que la mayoría de fármacos que interactúan con el alcohol son los que actúan sobre el sistema nervioso central (Moyano, 2019), también los encontramos a nivel del sistema cardiovascular. Tal es el caso de la nitroglicerina o el dinitrato de isosorbida, que ingeridos con alcohol pueden producir efectos parecidos a los del disulfiram, fármaco utilizado para tratar el alcoholismo por producir en el paciente síntomas como cefaleas, enrojecimiento facial, vértigos, náuseas, temblores o disnea, a causa de su mecanismo de acción (González-González y Zúñiga-Lemus, 2015).

C. Interacción con alimentos

La importancia de conocer los tipos de interacciones que pueden ocurrir entre alimentos y fármacos reside en prevenir las que pueden entrañar un peligro para el paciente y aprovechar aquellas que puedan generarle un beneficio (Araujo, 2014).

Las diferentes interacciones que podemos encontrar pueden ser de tipo fisicoquímicas o farmacocinéticas. Las primeras son independientes de la fisiología del organismo y sus consecuencias se verán reflejadas sobre todo en el proceso de absorción. Algunos ejemplos son la formación de complejos insolubles de fármacos con proteínas de los alimentos o mecanismos redox en el estómago por la ingestión concomitante de zumos ácidos con fármacos como hierro o vitaminas. Las segundas pueden darse en todos los procesos del LADME. La absorción puede verse modificada por alteraciones a nivel del vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, el

flujo sanguíneo esplácnico o la secreción biliar; la distribución, en casos donde el fármaco y el nutrimento compiten por la UPP o cuando las proteínas plasmáticas están disminuidas. Asimismo, el metabolismo puede verse afectado por alimentos inductores o inhibidores de enzimas hepáticas (como por ejemplo el zumo de pomelo); y la excreción puede verse modificada por alimentos con efectos diuréticos o que produzcan cambios en el pH de la orina (Araujo, 2014).

En este trabajo distinguiremos dos tipos de variables relacionadas con los alimentos, “influencia de los alimentos” (AL) e “interacción con alimentos” (IA). Con la primera queremos referirnos a las interacciones de tipo farmacocinético que pueden modificar la absorción del fármaco cuando este es ingerido con una comida general. Mientras que con la segunda nos referiremos a interacciones tanto fisicoquímicas como farmacocinéticas de un alimento concreto con cualquier tipo de proceso LADME.

D. Interacción entre medicamentos

En los últimos años el interés por las interacciones ha aumentado considerablemente, aunque existe cierta confusión, pues en ocasiones no se diferencia entre una interacción potencial (que puede producirse debido a las características farmacológicas de los medicamentos) y una interacción clínicamente relevante (que ocurre entre dos fármacos de uso frecuente y que obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos) (Morales-Olivas y Estañ, 2006).

El tipo de interacciones que podemos observar son de tipo farmacocinético o farmacodinámico. Las interacciones de tipo farmacocinético son aquellas relacionadas con los procesos ADME, por lo que la consecuencia serán concentraciones plasmáticas reducidas o aumentadas que llevarán al fracaso de la terapia o a producir reacciones adversas, respectivamente. Por otro lado, las interacciones de tipo farmacodinámico están relacionadas con la modificación de la respuesta del órgano o receptor diana del fármaco, por lo que encontraremos fenómenos sinérgicos o antagonicos, con aumento o disminución del efecto de fármaco respectivamente (de Cos, 1997; Morales-Olivas y Estañ, 2006).

E. Ritmos circadianos

La rama de la Fisiología responsable de estudiar el origen, las características y las implicaciones de los ritmos biológicos durante el estado de salud y enfermedad en los seres humanos, es la Cronobiología clínica. Dos conceptos han sido desarrollados a partir del nacimiento de esta disciplina: la Cronofarmacología, encargada de estudiar los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos; y la Cronofarmacoterapia, encargada de aplicar

la Cronofarmacología a la práctica clínica. Ambas tienen un objetivo común: optimizar la eficacia y la seguridad del tratamiento farmacológico adaptándolo individualmente al paciente y a los patrones biológicos de su enfermedad (Ladrón de Guevara, 2015).

Por ejemplo, está demostrado que los valores de presión arterial (PA) en un sujeto normotenso oscilan siguiendo un ritmo circadiano. La Cronoterapia estudia la optimización del tratamiento en función de los perfiles de hipertensión diagnosticados (Ladrón de Guevara, 2015).

1.3.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco

A. Solubilidad y permeabilidad

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés) categoriza los fármacos en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, dos de los factores más importantes que modulan la cantidad y la velocidad de principio activo que va a ser absorbido tras su administración (Baena y Ponce, 2008).

Este sistema de clasificación, propuesto en 1995 por Gordon Amidon y sus colaboradores, nace con un objetivo: “la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco”. En la actualidad la utilidad de la BCS está encuadrada en los estudios de bioequivalencia que demuestran, por ejemplo, que dos medicamentos son intercambiables entre ellos (Baena y Ponce, 2008).

Los fármacos se clasifican en cuatro categorías diferentes (figura 2):



Figura 2. Grupos de clasificación de fármacos según la BCS (Wolfgang, 2005)

Para los fármacos pertenecientes a los grupos I, II y III de la BCS, será posible obtener correlaciones *in vitro-in vivo*, pues el proceso de absorción estará limitado únicamente por la velocidad de disolución de la forma farmacéutica, hecho que no ocurre con los fármacos del

grupo IV, que manifiestan problemas significativos para llevar a cabo una liberación oral eficiente (Baena y Ponce, 2008).

1.4. MEDICAMENTOS DENOMINADOS COMO ESPECIAL CONTROL TERAPÉUTICO

Como ya hemos visto, la respuesta a un medicamento puede verse influenciada por más de una variable al mismo tiempo, de tal modo que consideraremos “fármacos de especial control terapéutico” o de “riesgo global” (GL) a aquellos fármacos *conflictivos* en los que su farmacocinética pueda verse influenciada por la enfermedad hepática, renal, el patrón genético y que además pertenezcan al grupo IV de la BCS (Moyano, 2019).

2. OBJETIVOS

Con el ánimo de potenciar la labor sanitaria del farmacéutico a través de las nuevas tecnologías, se ha desarrollado este proyecto dentro del ámbito de la Cátedra Avenzoar [<https://institucional.us.es/catedraavenzoar/>]. Su objetivo es realizar una clasificación de todos los fármacos comercializados en España a través de una plataforma web para conocer la mayor o menor susceptibilidad de experimentar cambios en la respuesta terapéutica y en los posibles efectos indeseados (Manual del Usuario de Fármacos Avenzoar, 2017). De hecho, así como nuestra labor ha sido clasificar el grupo “C: *aparato cardiovascular*”, anteriormente ya se han realizado otros 3 trabajos incluidos en este proyecto que abarcan fármacos pertenecientes a los grupos P (productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes) (Bustamante, 2017) y N (sistema nervioso) (Muriel, 2018; Moyano, 2019).

Concretamente, en este trabajo se han estudiado los fármacos que engloban:

- C01: Terapia cardíaca
- C02: Antihipertensivos
- C03: Diuréticos
- C04: Vasodilatadores periféricos
- C05: Vasoprotectores
- C07: Agentes beta-bloqueantes
- C08: Bloqueantes de canales de calcio
- C09: Agentes que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)
- C10: Modificadores de lípidos

Para realizar esta nueva clasificación, el grupo de investigación que encabeza el proyecto, ha seleccionado 15 factores de variabilidad, los cuales han sido presentados en la primera parte del escrito. La finalidad global será asignar a cada fármaco un código binario de 15 dígitos, y paralelamente identificar las características del paciente, asignándole otro código personal. Así, en el momento de la dispensación ambos códigos se entrecruzarán, siendo posible conocer de

forma individual las posibles limitaciones entre cada paciente y su medicación. Podremos obtener 3 respuestas: no dispensar, necesita revisión adicional o dispensación adecuada (Manual del Usuario de Fármacos Avenzoar, 2017).

3. METODOLOGÍA

3.1. PLATAFORMA

El trabajo se ha realizado a través de la plataforma web “Fármacos Avenzoar” (<http://farmacos.catedraavenzoar.es/farmacos.php#>). En ella aparece inicialmente el menú dividido en tres bloques (“Mi Cuenta”, “Fármacos” y “Ayuda”) y una serie de desplegables que hacen referencia a los grupos de la clasificación ATC de los niveles 1 (N1), 2 (N2) y 3 (N3), de tal forma que al seleccionar una categoría en N1, las categorías de N2 correspondientes aparecen de forma automática en el desplegable, e igual para el N3. Mientras que las categorías N4 y N5 aparecen en formato tabla para una mejor visualización (figura 3).



Figura 3. Página inicial de la plataforma web Fármacos Avenzoar

Encontramos a la izquierda una columna con los códigos ATC de los distintos fármacos y una fila en la parte superior con las abreviaturas de las diferentes variables consideradas, las cuales se detallan a continuación:

EI: Edad infantil (niños)

EG: Edad geriátrica

SX: Sexo

SP: Sobrepeso (Obesidad)

PG: Patrón genético

ER: Enfermedad renal

EH: Enfermedad hepática

EM: Embarazo

AL: Influencia de los alimentos

BA: Bebidas alcohólicas

MA: Modo de administración

IM: Interacción con medicamentos

IA: Interacción con alimentos

FQ: Sistema BCS (IV)

RC: Ritmos circadianos

GL: Global

Cabe destacar que el factor global (GL) estará activado con un “1” solamente cuando los factores EH, ER, PG y FQ, se encuentren también activos, lo que nos advierte de que es un fármaco algo complicado en lo que respecta a su variabilidad. Por otro lado, en aquellos fármacos que no se encuentren comercializados en España, todas las celdas estarán vacías con excepción de la casilla correspondiente GL, que contendrá un “0”.

3.2. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD

Para llevar a cabo el proyecto es necesario jerarquizar y categorizar las variables. Para ello, en trabajos anteriores (Bustamante, 2017), se solicitó la colaboración de un panel de expertos en materia de medicamentos para que, a través de una encuesta, cuantificasen en una escala de 1 a 10 la importancia que pueden tener los factores de variabilidad estudiados con respecto a la respuesta del medicamento en general según su criterio (figura 4).

	MEDIA	SD	MINIMO	MÁXIMO	MODA
EDAD INFANTIL	8,13	2,18	2	10	10
EDAD GERIÁTRICA	7,74	2,19	3	10	10
SEXO	4,51	2,37	1	9	7
SOBREPESO	6,23	1,80	3	10	6
PATRÓN GENÉTICO	6,67	1,98	2	10	7
ENFERMEDAD RENAL	8,33	1,47	3	10	7
ENFERMEDAD HEPÁTICA	8,38	1,48	4	10	10
EMBARAZO	8,90	2,35	1	10	10
INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS	6,51	1,75	2	10	7
INFLUENCIA DEL ALCOHOL	6,46	2,01	2	10	7
MODO DE ADMINISTRACIÓN	7,41	2,09	3	10	10
INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS	8,31	1,81	3	10	10
INTERACCIÓN CON ALIMENTOS	7,44	1,92	3	10	9
FISICOQUÍMICA	7,15	2,24	1	10	8
RITMOS CIRCADIANOS	6,00	1,85	2	9	7

Figura 4. Resultados de la puntuación del panel de expertos para los distintos factores. Aporta también la media, la desviación estándar (SD), la puntuación mínima, la máxima y la moda

3.3. SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD

Como hemos mencionado anteriormente, cada fármaco tendrá un código binario de 15 dígitos de tal forma que cada celda podrá contener únicamente los siguientes valores:

- **0:** Cuando se considera que el fármaco es apropiado o no hay un riesgo evidente de utilización para la situación planteada.

- **1:** Cuando se considera que el fármaco no es apropiado o hay riesgo de variabilidad en la respuesta para la situación planteada.
- **Vacío:** Cuando ningún usuario de la plataforma ha valorado aún la relación entre la variable y el fármaco. Aunque en este caso hemos añadido una novedad al proyecto, ya que hemos considerado dejar en blanco también aquellas variables para las que no hemos conseguido encontrar datos o estudios que corroboren y justifiquen la ausencia o presencia de riesgo, impidiéndonos la valoración.

También podemos encontrar casos donde la valoración sea inconsistente, lo que abrirá paso a otros usuarios de la plataforma a un debate para su estudio y a la re-evaluación de la relación variable-fármaco. Estos casos estarán marcados con este símbolo: 

3.4. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

El objetivo final es reunir la información necesaria para clasificar con un código los fármacos estudiados, de tal forma que la metodología seguida para alcanzar el propósito ha sido efectuar una revisión bibliográfica con el fin de aportar a la página web datos publicados recientemente.

Las bases bibliográficas utilizadas han sido principalmente CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS), Google académico (*Google Scholar*), PubMed y *BCS Database Search*, aunque puntualmente también hemos utilizado otras como *ScienceDirect* o idUS (Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla). Las palabras clave utilizadas, tanto en inglés como en español, han sido principalmente: farmacocinética, interacción, variabilidad, biodisponibilidad, alcohol, obesidad, polimorfismo, circadiano y sexo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente analizaremos los resultados por fármacos (**análisis por fármacos**), reparando de forma específica en aquellos casos más llamativos para clasificarlos con colores en función de su riesgo. Los colores utilizados serán:

- **Rojo** (riesgo crítico relevante): el que tenga activadas una de estas variables: embarazo, enfermedad renal + enfermedad hepática o interacción medicamentosa importante.
- **Naranja** (aviso relevante): el que tenga activada una de estas variables: bebidas alcohólicas, interacción medicamentosa relevante, enfermedad renal o enfermedad hepática, patrón genético, interacción con alimentos o fisicoquímica del fármaco.

- **Amarillo** (aviso puntual leve): el que tenga activadas una de estas variables: influencia de los alimentos, edad pediátrica, edad geriátrica, sobrepeso o modo de administración.
- **Verde** (sin avisos).

Posteriormente realizaremos el **análisis por factores**, un estudio por columnas analizando los factores de variabilidad, utilizando los mismos colores que hemos utilizado para el análisis por fármacos.

La forma de proceder será sumar todos los “1” de los factores que se encuentren activados y calcular el promedio. De esta manera podremos cuantificar la relevancia de cada factor dentro de los subgrupos estudiados.

4.1. ANÁLISIS POR FÁRMACOS Y POR FACTORES

- C01 TERAPIA CARDÍACA

C01A GLUCÓSIDOS CARDÍACOS																	
C01AA - Glucósidos Digitálicos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01AA05 - Digoxina	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
C01AA08 - Metildigoxina	1	1	0			1		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,31
C01B ANTIARRÍTMICOS DE CLASE I Y III																	
C01BA - Antiarrítmicos de Clase Ia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01BA02 - Procainamida	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,50
C01BA03 - Disopiramida	1	1	0		0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0,40
C01BB - Antiarrítmicos de Clase Ib	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01BB01 - Lidocaína	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
C01BC - Antiarrítmicos de Clase Ic	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01BC03 - Propafenona	1	0		0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0,40
C01BC04 - Flecainida	1	1	0	0	0	1	1	1	0		0	1	1	0	0	0	0,47
C01BD - Antiarrítmicos de Clase III	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01BD01 - Amiodarona	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0,56
C01BD07 - Dronedarona	1	0	1	0	1	1	1	1	1		0	1	1	0	0	0	0,60
C01BG - Otros Antiarrítmicos de Clase I y III	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01BG11 - Vernakalant	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,19

Figura 5. Glucósidos cardíacos y antiarrítmicos de clase I y III

Los glucósidos digitálicos se encuentran resaltados en naranja, por tener activos factores como EI, EG o ER en ambos casos, mientras que para digoxina además se encuentra activo el factor PG, y para metildigoxina el AL. Cabe destacar que aquellos fármacos para los que no hemos podido encontrar bibliografía suficiente como para tomar una decisión en la valoración, tendrán huecos en blanco, por lo tanto, el promedio no será sobre 16 factores, sino sobre aquellos que para los que sí hay datos. Es por ello que, aun teniendo el mismo número de factores activos, metildigoxina presenta un mayor promedio, pudiéndose interpretar como un fármaco más

conflictivo que digoxina, y realmente se podría interpretarse así, pues el hecho de no poseer datos para ciertos factores implica que no podemos confirmar realmente la seguridad en ellos.

Aunque la mayoría de los fármacos estén marcados en rojo por riesgo crítico relevante, los más susceptibles de variabilidad serán los antiarrítmicos de clase III, mientras que vernakalant será el menos afectado por la variabilidad en la respuesta a los factores analizados, con un promedio de 0,19 por tener solamente activados los factores EM (que hace que el fármaco sea de riesgo crítico relevante y por tanto esté en color rojo), SP y EI. Las variables EI y EG se encuentran activas al mismo tiempo para procainamida, lidocaína, flecainida y dronedarona, mientras que se encontrarán ambas inactivas solamente en vernakalant. Con respecto a las variables SX y SP se puede decir que *a priori* los únicos fármacos que muestran diferencias significativas en su farmacocinética serán dronedarona para el género, y amiodarona y vernakalant para el sobrepeso. Los polimorfismos que encontramos se producen a nivel de la glucoproteína-P, como en el caso de digoxina, o a nivel del metabolismo hepático, sobre todo a nivel del citocromo, en los casos de propafenona, amiodarona y dronedarona. Por último, en embarazo, sólo digoxina y metildigoxina serán aptos.

C01C ESTIMULANTES CARDÍACOS EXCLUIDOS GLUCÓSIDOS CARDÍACOS																	
C01CA - Agentes Adrenérgicos y Dopaminérgicos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01CA01 - Etilefrina	1	0	0	0	0	1	0	1	1		0	1	0			0	0,38
C01CA02 - Isoprenalina	1	0	1		1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,33
C01CA03 - Norepinefrina	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,31
C01CA04 - Dopamina	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,19
C01CA06 - Fenilefrina	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,44
C01CA07 - Dobutamina	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
C01CA17 - Midodrina	1	0				1	1	1	0		0	0	0	0	0	0	0,33
C01CA24 - Epinefrina	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
C01CA26 - Efedrina	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,25
C01CE - Inhibidores de la Fosfodiesterasa	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01CE02 - Milrinona	1	0				1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,31
C01CX - Otros Estimulantes Cardíacos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01CX08 - Levosimendán	1	0	0		0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,27

Figura 6. Estimulantes cardíacos excluidos glucósidos cardíacos

Dentro de este grupo, todos los fármacos excepto etilefrina, midodrina tienen presentaciones solamente para la vía intravenosa con indicaciones en actividad hospitalaria y urgencias cardíacas. Por ello y tras observar que la información bibliográfica para parámetros como AL, BA, MA, IA, FQ y RC es escasa y poco útil en la práctica, hemos considerado valorar los factores con un 0, con la justificación de “No procede”.

Aunque todos estén marcados en rojo, la respuesta de los diferentes fármacos no estará influenciada por un gran número de variabilidades, pues todos tienen menos de un 50% de los

factores activados. Podemos destacar sin embargo la fenilefrina, como el más conflictivo, con 7 factores activos, y la dobutamina como el menos conflictivo, con solo 2 (SX y EM).

Con respecto a la edad, el más seguro para la administración en niños es dobutamina, mientras que en EG no tendremos problemas relevantes con ninguno. A nivel de ER y EI, solamente fenilefrina, midodrina y levosimendán tendrán activos ambos factores mientras que etilefrina, efedrina y milrinona solamente tendrán activo el factor ER, y el resto ninguno. Por otro lado, el factor EM se encuentra activado en todos los fármacos debido a que la mayoría de ellos no se han catalogado como seguros por falta de estudios. Sin embargo, etilefrina e isoprenalina son menos restrictivos con respecto a su uso, pues etilefrina solo está contraindicado durante los tres primeros meses de embarazo e isoprenalina en momentos previos al parto. Por su parte IM solo estará inactivo en dobutamina, midodrina y epinefrina, pues ninguno de los tres posee interacciones medicamentosas clínicamente significativas. Para el resto de fármacos encontramos interacciones importantes, como por ejemplo los nitratos orgánicos con los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (PDE5).

C01D VASODILADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS																	
C01DA - Nitratos Orgánicos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01DA02 - Trinitrato de Glicerilo	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,50
C01DA08 - Dinitrato de Isosorbida	1	0	0		0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,33
C01DA14 - Mononitrato de Isosorbida	1	0	0		1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,33
C01DX - Otros Vasodilatadores	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01DX12 - Molsidomina	1	0				0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0,38
C01E OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZÓN																	
C01EA - Prostaglandinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01EA01 - Alprostadil	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0,31
C01EB - Otros Preparados para el Corazón	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C01EB04 - Crataegus, Glucósidos Del	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
C01EB10 - Adenosina	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0,25
C01EB15 - Trimetazidina	1	1			1	1	0	1	0		0	0	0	0	0	0	0,38
C01EB16 - Ibuprofeno	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,19
C01EB17 - Ivabradina	1	1	0		0	1	1	1	1		0	1	1	0	0	0	0,57
C01EB18 - Ranolazina	1	1	0	1	1	1	1	1	0		0	1	1	0	0	0	0,60

Figura 7. Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas y otros preparados para el corazón

Dentro del grupo “Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas” encontramos que el más conflictivo es el trinitrato de glicerilo, pues tendrá activos el 50% de los factores, entre ellos IM, EM, EH o EI.

En los nitratos encontramos que ninguno está recomendado en niños mientras que en pacientes ancianos no hay restricciones de uso ni son necesarios ajustes de dosis. Por otro lado, el factor ER no influye en la farmacocinética de ninguno, mientras que el factor EH se debería tener en cuenta para la nitroglicerina, por ser un fármaco con un aclaramiento hepático elevado (Arroyo

et al., 2012). En el último grupo, encontramos fármacos de mecanismos de acción e indicaciones variadas entre los que podremos destacar el ibuprofeno, con uso hospitalario es una solución inyectable para recién nacidos prematuros (AEMPS, FT Ibuprofeno). Es por lo que factores como EM, que en su indicación más conocida como analgésico se encontraría activado, en este caso no lo está.

FACTORES (32 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (27)	SP (21)	PG (28)	ER	EH (31)	EM	AL	BA (25)	MA	IM	IA	FQ (31)	RC (31)
FACTORES ACTIVOS	31	9	6	4	11	28	15	28	5	6	2	20	8	1	0
PROMEDIO	0,97	0,28	0,22	0,19	0,39	0,90	0,48	0,89	0,16	0,24	0,06	0,63	0,25	0,03	0,00

Figura 8. Análisis por factores del grupo C01, terapia cardíaca

En el análisis por factores podemos ver a simple vista que los más activados dentro del grupo en general son EI y EM, aunque ninguno de los dos se encuentra activo en el 100% de los fármacos. Los factores que han presentado menos influencia son, por otro lado, RC y FQ. Por lo tanto, riesgos críticos de utilización en pacientes pediátricos y embarazadas.

- C02: ANTIHIPERTENSIVOS

C02A AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL																
C02AB - Metildopa	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02AB01 - Metildopa (levógiro)	1	1	1		1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0
C02AC - Agonistas Del Receptor de Imidazolina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02AC01 - Clonidina	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
C02AC02 - Guanfacina	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0
C02AC05 - Moxonidina	1	0	0	0	0	1		1	0	1	0	0	0	0	0	0
C02C AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PERIFÉRICA																
C02CA - Antagonistas de Receptores Alfa-adrenérgicos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02CA01 - Prazosina	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
C02CA04 - Doxazosina	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
C02CA06 - Urapidil	1	1				1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
C02D AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE EL MÚSCULO LISO ARTERIOLAR																
C02DB - Derivados de la Hidrazinofalacina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02DB02 - Hidralazina	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
C02DC - Derivados de la Pirimidina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02DC01 - Minoxidil	1	0				1	1	1			0	1	0	0	0	0
C02DD - Derivados Del Nitroferrocianuro	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02DD01 - Nitroprusiato	1	0	1		0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
C02K OTROS ANTIHIPERTENSIVOS																
C02KX - Otros Antihipertensivos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
C02KX01 - Bosentano	1	0	0	0	1	0	1	1	0		0	1	0	0	1	0
C02KX02 - Ambrisentan	1	0	0		0	1	1	1	0		0	1	0	0	0	0
C02KX04 - Macitentan	1	0	0		0	1	1	1	0		0	1	0	0	0	0

Figura 9. Agentes antiadrenérgicos de acción central, agentes antiadrenérgicos de acción periférica, agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar y otros antihipertensivos

De los agentes de acción central el más conflictivo será metildopa (coincidiendo con el más conflictivo de todo el grupo de antihipertensivos). En el grupo de antiadrenérgicos de acción periférica, urapidil y doxazosina se encuentran más influenciados que prazosina (siendo este último el fármaco con promedio más bajo (0,25) y por tanto el que parece estar menos expuesto

a variabilidad). Por último, con respecto al grupo “otros antihipertensivos”, los tres tendrán menos de un 50% de los factores activos.

El factor EI está activo en todos los fármacos ya que para la mayoría no se recomienda su uso en niños, mientras que metildopa y guanfacina serán aptos bajo ajuste de la dosis. Por otro lado, estos dos fármacos junto con uradipil son los únicos que necesitan un ajuste de dosis en edad avanzada. La doxazosina es el único que no requiere precauciones especiales o un ajuste de dosis para ER, y la clonidina parece ser el menos afectado por el factor EH.

Para el factor EM, el único fármaco de este grupo que se considera seguro es la metildopa, si bien también se ha utilizado la prazosina, tanto sola como en combinación, aunque se encuentre activa por no haber estudios clínicos adecuados y bien controlados (AEMPS, FT de prazosina). El resto de los fármacos no están recomendados por falta de estudios, y bosentán, ambrisentán y macitentán están contraindicados. Con respecto a IM, se encuentra activo en metildopa por estar contraindicada su administración con IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa); en guanfacina, por requerir ajustes de dosis cuando se administra junto a inductores de CYP4A3; en minoxidil, cuya coadministración con bloqueantes simpáticos está contraindicada; y en bosentán, ambrisentán y macitentán, el primero por estar contraindicado en administración con ciclosporina, mientras que el segundo sólo requerirá un ajuste de dosis y el tercero no tendrá advertencias relevantes por ciclosporina sino que interaccionará con los inductores potentes del CYP3A4.

FACTORES (13 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (11)	SP (7)	PG (11)	ER	EH (12)	EM	AL (12)	BA (9)	MA	IM	IA	FQ (12)	RC (10)
FACTORES ACTIVOS	13	3	5	2	5	11	11	11	3	8	1	7	2	0	2
PROMEDIO	1,00	0,23	0,45	0,29	0,45	0,85	0,92	0,85	0,25	0,89	0,08	0,54	0,15	0,00	0,20

Figura 10. Análisis por factores del grupo C02, antihipertensivos

Podemos apreciar que los factores más activos dentro en este grupo son: EI, EH, BA, ER y EM. Mientras que los menos activos serán FQ, MA, IA, RC y EG, en orden del menor promedio al mayor. Volvemos a encontrar en este grupo mucha falta de información para los factores SP y BA, donde de 13 fármacos, solamente 7 y 9 se encuentran valorados respectivamente.

- C03 DIURÉTICOS:

En este grupo, el fármaco más conflictivo será hidroclorotiazida (HCTZ), con un 75% de sus factores activados. Cabe destacar además que, como su respuesta se encuentra influenciada por polimorfismos genéticos (Vormfelde et al., 2003), enfermedades hepáticas y renales, y además

C03A DIURÉTICOS DE TECHO BAJO: TIAZIDAS																	
C03AA - Tiazidas, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C03AA03 - Hidroclorotiazida	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0,75
C03B DIURÉTICOS DE TECHO BAJO, EXCLUIDOS TIAZIDAS																	
C03BA - Sulfonamidas, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C03BA04 - Clortalidona	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0,50
C03BA10 - Xipamida	1	1				1	1	1	0	1	0	1	0		0		0,64
C03BA11 - Indapamida	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0,44
C03C DIURÉTICOS DE TECHO ALTO																	
C03CA - Sulfonamidas, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C03CA01 - Furosemida	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0,56
C03CA02 - Bumetanida	1	1			0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,46
C03CA04 - Torasemida	1	0	1		1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,47
C03D AGENTES AHORRADORES DE POTASIO																	
C03DA - Antagonistas de la Aldosterona	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C03DA01 - Espironolactona	1	0	0		1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0,60
C03DA04 - Eplerenona	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0,38
C03X OTROS DIURÉTICOS																	
C03XA - Antagonistas de la Vasopresina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C03XA01 - Tolvaptán	1	0	0		1	1	1	1	0	1	0	0	1	0		0	0,50

Figura 11. Diuréticos de techo bajo: tiazidas; diuréticos de techo bajo, excluidos diazidas; diuréticos de techo alto; agentes ahorradores de potasio; otros diuréticos

pertenece al grupo IV de la BCS, tiene activado el factor global (GL), siendo este el único fármaco donde lo encontraremos. Por otra parte, el menos propenso a sufrir variabilidades en la respuesta es eplerenona, pues solo tiene activos los factores EI, PG, ER, EH, BA e IM. Seguido de indapamida que además de los mencionados anteriormente, también tiene activo el factor PG.

Comenzando por la edad, HCTZ, clortalidona, furosemida y espironolactona necesitan ajustes en la posología, mientras que el resto no están recomendados en niños. En ancianos, los fármacos que no requieren ajuste de dosis son HCTZ, torasemida, los antagonistas de la aldosterona y tolvaptán. Como ya hemos mencionado anteriormente, la respuesta a HCTZ se encuentra influenciada por polimorfismos genéticos (PG), que también se encuentra activo para indapamida, torasemida, espironolactona, eplerenona y tolvaptán, siendo uno de los más influyentes el caso de eplerenona, ya que según su ficha técnica, la C_{max} y la AUC se vieron disminuidas en pacientes de raza negra. La mayoría de los fármacos están contraindicados para las situaciones ER y EH, sobre todo en estadios avanzados de las enfermedades renales y/o hepáticas. Aunque xipamida, furosemida o bumetanida podrán administrarse con ajustes de dosis. Para el factor EM, solamente dos diuréticos son categoría B de la FDA, la indapamida y la eplerenona, que pueden ser utilizados con precaución. Todos los medicamentos, poseen activos el factor BA, pues según sus FT, la ingesta de bebidas alcohólicas produce un efecto aditivo en tratamiento con diuréticos en general, por lo que no estará recomendada la administración concomitante de alcohol con estos fármacos. El factor AL solo estará activo para HCTZ,

furosemida y espironolactona, mientras que sólo tolvaptán tiene activo el factor IA, pues la administración junto con comida rica en grasa aumenta su Cmax sin variar su AUC. Por último, mencionar que FQ estará activo en hidroclorotiazida, clortalidona y furosemida, mientras que el factor RC lo encontramos activado para la furosemida, aunque de momento no existen pautas específicas.

FACTORES (10 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (8)	SP (5)	PG (9)	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ (9)	RC (8)
FACTORES ACTIVOS	10	5	2	2	6	10	10	8	3	10	0	5	1	3	1
PROMEDIO	1,00	0,50	0,25	0,40	0,67	1,00	1,00	0,80	0,30	1,00	0,00	0,50	0,10	0,33	0,13

Figura 12. Análisis por factores del grupo C03, diuréticos

Serán 5 los factores más conflictivos en este grupo, donde además 4 de ellos se encuentran activos en todos los fármacos (EI, ER, EH y BA). Por otra parte, solamente el factor MA se encontrará inactivo en todos los fármacos, pues se administran por vía oral, sin requerir más pautas que tomarlos junto con un vaso de agua. Cabe destacar también que los factores EG, PG e IM se encuentran marcados como factores de riesgo relevante para este grupo.

- C04 VASODILATADORES PERIFÉRICOS:

C04A VASODILATADORES PERIFÉRICOS																	
C04AD - Derivados de la Purina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C04AD03 - Pentoxifilina	1	1				1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0,54
C04AE - Alcaloides Del Ergot	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C04AE02 - Nicergolina	1	0			1	1	1	1	0		0	0	0	0	0	0	0,38

Figura 13. Vasodilatadores periféricos

Ninguno de los fármacos es recomendable en edad pediátrica por falta de estudios; sin embargo, nicergolina puede ser utilizado de forma segura en ancianos. PG se encuentra activo para nicergolina, pues según su FT su metabolismo se encuentra modificado en sujetos con déficit genético del citocromo CYP2D6. ER y EH se encuentran activas en el caso de pentoxifilina, mientras que en el caso de nicergolina solo se requiere ajuste para ER, pues EH se encuentra activo por no haber sido estudiado en esta situación. Por último, el factor EM se encuentra activo en ambos fármacos, y para pentoxifilina, también lo estarán AL y RC, lo que hace que sea más conflictivo que nicergolina.

FACTORES (2 FÁRMACOS)	EI	EG	SX	SP	PG (1)	ER	EH	EM	AL	BA (1)	MA	IM	IA	FQ	RC
FACTORES ACTIVOS	2	1			1	2	2	2	1	0	0	0	0	1	0
PROMEDIO	1,00	0,5			1,00	1,00	1,00	1,00	0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,5	0,00

Figura 14. Análisis por factores del grupo C04, vasodilatadores periféricos

- C05 VASOPROTECTORES:

En este grupo encontramos formas farmacéuticas tópicas en su mayoría, a excepción de los agentes esclerosantes, presentados en solución inyectable, y el dobesilato de calcio, la troxerutina y la hidrosmina, que presentan formas farmacéuticas para la vía oral.

Se puede apreciar que la heparina, en color verde, es el único vasoprotector tópico sin avisos. Para este grupo en general no se espera gran variabilidad en la respuesta a los fármacos debido a la forma de administración, siendo el trinitrato de glicerilo el más conflictivo con un 50% de los factores activos. Sin embargo, vemos el color rojo en la mayoría de los compuestos, pues aunque sean productos para uso tópico, el hecho de que el factor EM se encuentre activo hace que estos sean clasificados como fármacos de riesgo crítico relevante.

C05A AGENTES DE USO TÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE HEMORROIDES																	
C05AA - Corticosteroides	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05AA01 - Hidrocortisona	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,19
C05AA10 - Fluocinolona, Acetónido de	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0,25
C05AE - Relajantes Musculares	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05AE01 - Trinitrato de Glicerilo	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,50
C05B TERAPIA ANTIVARICOSA																	
C05BA - Heparinas o Heparinoides para Uso Tópico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05BA01 - Heparinoides Orgánicos	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
C05BA03 - Heparina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
C05BA04 - Pentosán Polisulfato de Sodio	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
C05BB - Agentes Esclerosantes para Inyección Local	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05BB02 - Polidocanol	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,25
C05BB04 - Tetradecilsulfato de Sodio	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31
C05BX - Otros Agentes Esclerosantes	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05BX01 - Dobesilato de Calcio	1	0		0		1	1	1	1		0	0	0	0	0	0	0,42
C05C AGENTES ESTABILIZADORES DE CAPILARES																	
C05CA - Bioflavonoides	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C05CA04 - Troxerutina	1	0	0			0	0	0	0		0	0	0			0	0,09
C05CA05 - Hidrosmina	1	0						1	0		0	0	0				0,29

Figura 15. Agentes de uso tópico para el tratamiento de las hemorroides, terapia antivariaricosa y agentes estabilizadores de capilares

FACTORES (11 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (9)	SP (9)	PG (8)	ER (10)	EH (10)	EM	AL	BA (8)	MA	IM	IA	FQ (9)	RC (8)
FACTORES ACTIVOS	10	3	0	0	0	3	4	8	1	2	3	1	0	0	0
PROMEDIO	0,91	0,27	0,00	0,00	0,00	0,30	0,40	0,73	0,09	0,25	0,27	0,09	0,00	0,00	0,00

Figura 16. Análisis por fármacos del grupo C05, vasoprotectores

Vemos que en este grupo encontramos un único factor en color rojo, EI, que se activa para 10 de los 11 fármacos que forman parte del grupo. Precaución en Pediatría, por tanto. Por otro lado, el factor EM se presenta en naranja (aviso relevante), pues sólo 3 de los fármacos (heparina, troxerutina e hidrocortisona) podrán ser suministrados en embarazo bajo supervisión médica, mientras que para el resto su uso no está recomendado. Por otro lado, para factores

como SX, SP, PG, IA, FQ y RC, no encontramos ningún fármaco activo, mientras que AL está activo en el dobesilato de calcio e IM en el trinitrato de glicerilo.

- C07: AGENTES BETA-BLOQUEANTES

C07A AGENTES BETA-BLOQUEANTES																	
C07AA - Agentes Beta- Bloqueantes No Selectivos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C07AA05 - Propranolol	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0,56
C07AA07 - Sotalol	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0,50
C07AB - Agentes Beta-bloqueantes Selectivos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C07AB02 - Metoprolol	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0,50
C07AB03 - Atenolol	1	1		0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0,53
C07AB07 - Bisoprolol	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,19
C07AB08 - Celiprolol	1	0		0		1	0	1	1		0	0	1	0	0	0	0,38
C07AB09 - Esmolol	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
C07AB12 - Nebivolol	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,38
C07AG - Agentes Bloqueantes Alfa y Beta	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C07AG01 - Labetalol	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0,31
C07AG02 - Carvedilol	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0,38

Figura 17. Agentes beta-bloqueantes

En este grupo, el fármaco con más factores activos será propranolol, pues para 9 de los 16 factores puede presentar variabilidad en la respuesta. Por otro lado, el agente beta-bloqueante menos conflictivo será el bisoprolol, con solamente 3 factores activos (EI, BA y EM) siendo este último el responsable de que el fármaco sea considerado un fármaco de riesgo crítico relevante.

En este grupo el factor EI se encuentra activado en todos los fármacos pues no se ha establecido la seguridad de ninguno en pacientes pediátricos. Por otro lado, para el factor EG, solamente atenolol, nebivolol y labetalol requerirán de ajustes de dosis específicos. Con respecto al factor SX, vemos que aunque se han visto evidencias de la variabilidad que existe en la respuesta a fármacos como metoprolol, propranolol o carvedilol (Ueno y Sato, 2012), estos no han sido considerados relevantes. Sin embargo, en lo que respecta a sotalol y a esmolol, debido a la falta de datos en FT y a que la bibliografía revisada refiere que sí que existe una variabilidad, hemos considerado activar el factor. Por otro lado, el factor SP, solamente lo encontramos activo en el carvedilol, pues en su FT aparecen modificaciones de la dosis máxima en función del peso corporal del sujeto. El factor PG se encuentra activo en el propranolol, metoprolol y nebivolol, fármacos en los que se ha demostrado diferencias significativas en metabolizadores lentos y rápidos debido a la existencia de polimorfismo genético dependiente del isoenzima CYP2D6. En relación con los factores ER y EH, vemos que solamente nebivolol y propranolol tienen ambos activos, mientras que labetalol tiene ambos factores desactivados, pues según su FT se considera el más adecuado para utilizarse en casos de hipertensión en pacientes con disfunción renal. Para el factor EM, vemos que solamente labetalol está desactivado, pues es el único que tiene

indicaciones en hipertensión durante el embarazo. Con respecto los factores AL e AI encontramos diversas situaciones, pues fármacos como el propranolol, el metoprolol o el labetalol aumentarán su efectividad cuando estos sean ingeridos con alimentos (concretamente el propranolol combinado con proteínas puede llegar a aumentar su biodisponibilidad hasta un 50%), y otros como el sotalol, el atenolol o el celiprolol pueden disminuir su efecto (estos dos últimos de forma incrementada cuando se administran conjunto a zumos ácidos como el de naranja). El factor BA se encuentra activado en aquellos fármacos para los que la toma conjunta con alcohol puede desencadenar efectos aditivos en la reducción de la presión arterial. IM por su parte, se encuentra activado para sotalol, metoprolol, atenolol y esmolol, los únicos fármacos en los que hemos podido encontrar interacciones clínicamente relevantes. Por ejemplo, aunque la mayoría interaccionen con fármacos como verapamilo y diltiazem, solamente para atenolol y esmolol estará totalmente contraindicado su uso simultáneo. Por el contrario, el uso de sotalol está contraindicado con floctafenina y medicamentos inductores de *torsades de pointes*, y metoprolol está contraindicado en uso concomitante con clonidina. Por último, con respecto al factor RC, solamente para propranolol, sotalol y metoprolol hemos hallado bibliografía con datos significativos sobre cambios en la farmacocinética según ritmos circadianos.

FACTORES (10 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (8)	SP	PG (9)	ER	EH	EM	AL	BA (9)	MA	IM	IA	FQ	RC
FACTORES ACTIVOS	10	3	2	1	4	6	4	9	7	7	0	4	3	0	3
PROMEDIO	1,00	0,30	0,25	0,10	0,44	0,60	0,40	0,90	0,70	0,78	0,00	0,40	0,30	0,00	0,30

Figura 18. Análisis por factores del grupo C07, agentes beta-bloqueantes

Podemos apreciar que los 3 factores más activados son EI, EM y BA. Precaución en niños, embarazadas y con la ingesta de bebidas alcohólicas. FQ, MA, SP y SX son los más seguros, siendo la variabilidad en el género el factor para el que menos información hemos encontrado. Además, los factores ER, y AL serán en este grupo factores de riesgo relevante.

- C08 BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO:

En el grupo de los bloqueantes de los canales de calcio, los fármacos más propensos a sufrir variabilidad serán de igual forma nimodipino y verapamilo. Ambos tienen activos los factores EI, PG, ER, EH, EM, BA e IA. Mientras que nimodipino tiene también activo AL e IM, y verapamilo EG y SX (en total, 9 de los 16 factores). Por otra parte, el que menos factores activos presenta será clevidipino, cuya única forma farmacéutica es la emulsión inyectable, lo que nos hace inactivar directamente algunos factores como FQ o AL. Para la administración oral, el menos conflictivo será *a priori* lacidipino, aunque para 3 de los factores (SX, SP y BA) no tenemos datos.

C08C BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO PRINCIPALMENTE VASCULARES																	
C08CA - Derivados de la Dihidropiridina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C08CA01 - Amlodipina	1	0	0	0	1	0	1	1	0		0	1	1	0	0	0	0,40
C08CA02 - Felodipina	1	1	0		1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0,53
C08CA04 - Nicardipina	1	1	0		0	1	1	1	0		0	0	1	0	0	0	0,43
C08CA05 - Nifedipina	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0,50
C08CA06 - Nimodipina	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0,56
C08CA07 - Nisoldipina	1	1	0			0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0,50
C08CA08 - Nitrendipina	1	0			0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0,43
C08CA09 - Lacidipina	1	0			0	0	0	1	0		0	0	1	0	1	0	0,31
C08CA11 - Manidipina	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0,44
C08CA12 - Barnidipina	1	0			0	1	1	1	0	1	0	1	0		0	0	0,46
C08CA13 - Lercanidipina	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0,50
C08CA16 - Clevidipino	1	0	0			0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,21
C08D BLOQUEANTES SELECTIVOS DE LOS CANALES DE CALCIO CON EFECTOS CARDÍACOS DIRECTOS																	
C08DA - Derivados de la Fenilalquilamina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C08DA01 - Verapamilo	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0,56
C08DB - Derivados de la Benzotiazepina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C08DB01 - Diltiazem	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0,38

Figura 19. Bloqueantes de los canales de calcio principalmente vasculares y bloqueantes selectivos de los canales de calcio con efectos cardíacos directos

Solamente verapamilo plantea la posibilidad de ser administrado en niños con un ajuste de dosis. Por otro lado, todos los fármacos podrán ser administrados en pacientes geriátricos, aunque para felodipino, nicardipino, nisoldipino y verapamilo se requerirá ajuste en la dosificación. Por otro lado, para el sexo solo hemos encontrado diferencias significativas en felodipino, nicardipino, nisoldipino y verapamilo.

Existe variabilidad debida a polimorfismo genético en amlodipino, felodipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo y diltiazem. Para la mayoría de los fármacos los factores ER y EH se encuentran activados al mismo tiempo (nicardipino, nimodipino, manidipino, barnidipino, lecanidipino y verapamilo) mientras que solo 3 tendrán ambas desactivados: lacidipino, clevidipino y diltiazem. Nicardipino y nifedipino son aptos durante el embarazo bajo supervisión médica, mientras que para otros como nisoldipino, nitrendipino, felodipino, barnidipino y diltiazem está contraindicado. El zumo de pomelo (IA) parece inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio en general, aunque con excepción de barnidipino y clevidipino, para los cuales no se observa dicha interacción. Por otro lado, BA está activo en todos los fármacos para los que hemos encontrado bibliografía. Y por último, IM está activo en todos los fármacos excepto clevidipino, pues aunque se indica que se debe mantener precaución en la administración concomitante con otros antihipertensivos, también se indica que es poco probable que se produzcan interacciones (FT del clevidipino). Por otro lado, encontramos interacciones medicamentosas relevantes cuando se administran fármacos inhibidores o inductores del citocromo junto con felodipino, nifedipino, barnidipino o lecanidipino; diltiazem junto con dantroleno o ivabradina; o amlodipino con simvastatina, entre otros.

FACTORES (14 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (11)	SP (12)	PG (12)	ER	EH	EM	AL	BA (11)	MA	IM	IA	FQ (13)	RC
FACTORES ACTIVOS	14	4	2	0	6	6	11	13	4	11	0	8	12	0	2
PROMEDIO	1,00	0,29	0,18	0,00	0,50	0,43	0,79	0,93	0,29	1,00	0,00	0,57	0,86	0,00	0,14

Figura 20. Análisis por factores del grupo C08, bloqueantes de los canales de calcio

En este grupo, los factores de riesgo crítico relevante serán EI, EH, EM, BA e IA. IM será un factor de aviso relevante; EG, PG, ER y AL serán factores con avisos puntuales leves. Los factores que prácticamente no ejercen influencia son SX, SP, MA, FQ y RC.

- C09 AGENTES QUE ACTUAN SOBRE EL SRAA:

El fármaco más conflictivo será cilazapril, pues aun siendo uno de los fármacos para los que menos información hemos encontrado (junto con eprosartán) dentro de este grupo, solo 8 de los 13 factores valorados se encontrarán activos. Seguidamente encontramos a ramipril y benazepril, con un 60% de los factores activos, y posteriormente perindopril e imidapril, todos pertenecientes al grupo de los IECA. Los menos conflictivos serán valsartán y seguidamente losartán, eprosartán y telmisartán, pertenecientes al grupo de los ARA II.

C09A INHIBIDORES DE LA ECA, MONOTERAPIA																	
C09AA - Inhibidores de la Eca, Monodrogas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C09AA01 - Captopril	1	0	0		1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0,47
C09AA02 - Enalapril	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0,44
C09AA03 - Lisinopril	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0,44
C09AA04 - Perindopril	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0,56
C09AA05 - Ramipril	1	1	0		1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,60
C09AA06 - Quinapril	1	0	0		1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,53
C09AA07 - Benazepril	1	1	0		1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,60
C09AA08 - Cilazapril	1	1			1	1	1	1	0	1	0	1	0	0		0	0,62
C09AA09 - Fosinopril	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,25
C09AA10 - Trandolapril	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,50
C09AA16 - Imidapril	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0,56
C09C ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, MONODROGAS																	
C09CA - Antagonistas de Angiotensina II, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C09CA01 - Losartán	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0,38
C09CA02 - Eprosartán	1	0	0		1	1	1	1	0		0	0	0	0		0	0,38
C09CA03 - Valsartán	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31
C09CA04 - Irbesartán	1	0	0		1	1	1	1	0		0	0	0	0	1	0	0,43
C09CA06 - Candesartán	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,38
C09CA07 - Telmisartán	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0,50
C09CA08 - Olmesartán Medoxomilo	1	0	0		1	1	1	1	0		0	0	0	0	0	0	0,36
C09X OTROS AGENTES QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA																	
C09XA - Inhibidores de la Renina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C09XA02 - Aliskireno	1	0	0	0	0	1	0	1	1		0	1	1	0		0	0,43

Figura 21. Inhibidores de la ECA, monoterapia; antagonistas de angiotensina II, monodrogas; otros agentes que actúan sobre el SRAA

Para los IECA, solamente captopril, enalapril, lisinopril y benazepril tendrán en su ficha técnica indicado un ajuste en la posología adaptada a la edad infantil. Para los ARA II, sin embargo, solamente losartán, valsartán y candesartán tendrán estas especificaciones. Para el resto, los escasos estudios impiden la recomendación posológica y, por tanto, su uso. Para perindopril,

ramipril, benazepril, cilazapril e imidapril, tendremos posología de inicio y dosis máximas recomendadas más pequeñas para pacientes de edad avanzada, independientemente de la función renal. Por otro lado, para los ARA II y aliskireno no se recomienda ajuste de dosis en estos pacientes.

El factor SX por su parte solamente lo encontramos activo en telmisartán, pues según su FT, parece ser que para este fármaco C_{max} y AUC serán mayores en mujeres con respecto a hombres. Por otro lado, para el factor SP hemos hallado muy poca bibliografía reciente y significativa, aunque para los fármacos investigados no sólo se ha demostrado que no hay diferencias significativas entre la farmacocinética en sujetos obesos y normopeso, sino que para algunos como el perindopril se ha visto que también contribuye a regular factores de riesgo asociados con hipertensión y obesidad (Nedogoda et al., 2013).

El factor PG se encuentra activo en la mayoría de los fármacos, pues se ha visto que los IECA y los ARA II son menos efectivos en pacientes de raza negra. Las excepciones serían fosinopril y valsartán, donde esta variabilidad no ha sido significativa, aunque este último se encuentre activo por la presencia de otros polimorfismos (Wang et al., 2016). Con respecto a los factores ER y EH vemos que se encuentran activados de forma generalizada con excepción de fosinopril (que no requiere ajuste de dosis para ninguna de las situaciones), losartán y aliskireno (para los cuales está contraindicado). Ninguno de los IECA o ARA II se recomiendan durante el primer trimestre del embarazo, y están contraindicados durante el segundo y el tercero (FT de enalapril), mientras que para aliskireno aún no hay datos suficientes. AL solamente se encuentra activo para perindopril, imidapril y aliskireno, que muestran una reducción de la biodisponibilidad cuando se toman con alimentos. Además para imidapril se verá potenciada esta reducción si las comidas son altas en grasa, al igual que para aliskireno, que además interacciona también con el zumo de pomelo.

Por otra parte, BA se encuentra activo en los IECA, pues la administración de estos con bebidas alcohólicas puede aumentar sus efectos hipotensores. Para la mayoría de los ARA II y aliskireno no hemos encontrado bibliografía que nos aporte datos relevantes. El factor IM se encuentra activo para algunos IECA, pues en sus fichas técnicas se refiere una contraindicación para la administración concomitante con sacubitrilo / valsartán. Asimismo, el uso de aliskireno junto a inhibidores potentes de la glicoproteína-P (como ciclosporina, itraconazol o quinidina) está contraindicado. Finalmente, cabe destacar que para los fármacos con el factor RC, se ha visto que la dosificación vespertina es más eficaz que la matutina, aunque para otros aún no se han sacado conclusiones claras (Hermida et al., 2011).

FACTORES (19 FÁRMACOS)	EI	EG	SX (18)	SP (11)	PG	ER	EH	EM	AL	BA (15)	MA	IM	IA	FQ	RC (16)
FACTORES ACTIVOS	19	5	1	0	17	17	16	19	3	14	0	8	3	0	10
PROMEDIO	1,00	0,26	0,06	0,00	0,89	0,89	0,84	1,00	0,16	0,93	0,00	0,42	0,16	0,00	0,63

Figura 22. Análisis por factores del grupo C09, agentes que actúan sobre el SRAA

Este grupo es el que presenta más número de factores de riesgo crítico relevante, pues 6 de los 15 factores valorados (EI, PG, ER, EH, EM y BA) están activos para más del 75% de los fármacos, siendo EI y EM factores que se presentan activos en el 100% de los fármacos. Por otro lado, RC se encuentra descrito como aviso relevante, aunque que solo ha podido ser valorado en 16 del total de 19 fármacos incluidos en este grupo.

- C10: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS:

El fármaco más conflictivo en este grupo será bezafibrato seguido de gemfibrozilo y lovastatina. Los tres tienen activos factores como EI, PG, ER, EH, EM, IM y RC, mientras que bezafibrato posee además activos los factores EG y SX, gemfibrozilo el factor BA y lovastatina el factor IA. El menos conflictivo será ezetimiba, para el que sólo encontraremos 3 factores activos de los 15 que han podido ser valorados (EI, EH y EM).

C10A AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS, MONOTERAPIA																	
C10AA - Inhibidores de la Hmg Coa Reductasa	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C10AA01 - Simvastatina	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0,50
C10AA02 - Lovastatina	1	0	0		1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0,60
C10AA03 - Pravastatina	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,44
C10AA04 - Fluvastatina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,44
C10AA05 - Atorvastatina	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0,44
C10AA07 - Rosuvastatina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,44
C10AA08 - Pitavastatina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0,50
C10AB - Fibratos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C10AB02 - Bezafibrato	1	1	1		1	1	1	1	0		0	1	0	0	1	0	0,64
C10AB04 - Gemfibrozilo	1	0	0		1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0,60
C10AB05 - Fenofibrato	1	0	1		1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0,53
C10AC - Secuestradores de Ácidos Biliares	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C10AC01 - Colestiramina	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0,25
C10AC02 - Colestipol	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0,31
C10AC04 - Colesevelam	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0,25
C10AX - Otros Agentes Modificadores de los Lípidos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
C10AX06 - Triglicéridos Omega-3 Incluidos Otros Ésteres y Ácidos	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0			0	0,50
C10AX09 - Ezetimiba	1	0	0	0	0	0	1	1	0		0	0	0	0	0	0	0,20

Figura 23. Agentes modificadores de los lípidos, monoterapia

El factor EI se encuentra activo en todos los fármacos con excepción de pravastatina, aunque también encontramos recomendaciones de modificación de dosis en simvastatina, fluvastatina y atorvastatina. Además, EG se encuentra activo para bezafibrato (donde la eliminación puede estar retrasada) y los triglicéridos omega-3 (que no han sido estudiados en pacientes mayores de 70 años). Con respecto a la variable SX se ha visto que las modificaciones en la farmacocinética debidas al sexo pueden ser significativas para bezafibrato y fenofibrato. PG está

activo en todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por los polimorfismos presentes a nivel de genes SLCO1B1. La respuesta a los fibratos, sin embargo, es modulada por otros polimorfismos.

ER y EH están activos en todos los inhibidores de HMG-CoA y en los fibratos, pues para todos se requieren dosificaciones específicas o incluso se encuentran contraindicados en los estadios más avanzados de ambas situaciones, mientras que para los triglicéridos omega-3 los datos son limitados. Por otro lado, los secuestradores de ácidos biliares tienen menos restricciones en este sentido por no ser absorbidos a nivel intestinal. Es por ello por lo que el grupo de los agentes modificadores de lípidos presentan poca susceptibilidad a sufrir modificaciones en la respuesta.

Los secuestradores de ácidos biliares será conveniente tomarlos junto a las comidas, mientras que los fibratos serán mejor absorbidos con el estómago vacío. Por otro lado, simvastatina, lovastatina y atorvastatina interaccionan con el zumo de pomelo, y colestiramina y colestipol disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles. Con respecto al factor BA todos los fármacos se deberán administrar con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol. IM estará activo en las estatinas, pues se ha visto que producen interacciones clínicas significativas con fármacos como ácido fusídico, ciclosporina (rosuvastatina y pitavastatina) e inhibidores potentes del CYP3A4 (simvastatina, lovastatina y atorvastatina). Se debe comentar, además, que algunas estatinas tienen activo el factor RC. Esto es debido a que se ha observado que son más efectivas cuando la toma es vespertina por el hecho de que el colesterol es mayormente sintetizado por la noche.

FACTORES (15 FÁRMACOS)	EI	EG	SX	SP (11)	PG	ER	EH	EM	AL	BA (13)	MA	IM	IA	FQ (14)	RC (14)
FACTORES ACTIVOS	14	2	2	0	10	9	14	15	6	10	0	9	5	0	6
PROMEDIO	0,93	0,13	0,13	0,00	0,67	0,60	0,93	1,00	0,40	0,77	0,00	0,60	0,33	0,00	0,4286

Figura 24. Análisis por factores del grupo C10, agentes modificadores de lípidos

En general, podemos observar que los factores más influyentes en este grupo son EM, EH, EI y BA, mientras que al igual que en otros grupos, el modo de administración, el sobrepeso o las propias características fisicoquímicas del fármaco no se consideran como factores importantes en cuanto a variabilidad en la respuesta.

5. CONCLUSIONES

A través de la realización del presente trabajo hemos contribuido, mediante el estudio detallado de los fármacos incluidos en el grupo C, Aparato cardiovascular, al desarrollo de la plataforma “Fármacos Avenzoar”. De un modo resumido, resaltamos las siguientes conclusiones:

- La fuente de variabilidad que más influye dentro de este grupo es la administración en niños. En concreto, todos los fármacos de 6 de los 9 grupos estudiados, específicamente el C02, C03, C04, C07, C08 y C09, pueden causar algún tipo de problema en este grupo de pacientes.
- El factor que menos afecta es el modo de administración, no ejerciendo ningún tipo de influencia en muchos de los fármacos estudiados.
- A través de nuestro trabajo podemos afirmar que el factor “obesidad” es el menos estudiado, proponiendo se realicen más estudios en pacientes con sobrepeso, dado que se prevé un importante incremento de prevalencia de la obesidad en las próximas décadas.
- La hidroclorotiazida es el fármaco de este grupo en el que se ha detectado más posibilidades de variabilidad en su respuesta, en base a los factores estudiados.
- La mayoría de los fármacos pertenecientes a este grupo poseen riesgo crítico relevante en lo que se refiere a variabilidad en su respuesta o producción de efectos indeseables, por lo que se deben extremar las precauciones en su utilización clínica.
- El grupo que presenta mayor número de factores de riesgo crítico relevante es el grupo C09, agentes que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
- El grupo que menos se ve influenciado por la variabilidad en la respuesta es el C05, vasoprotectores.

6. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. CIMA. Ficha técnica de simvastatina cinfa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [en línea]. [Consultado en enero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/64519/FT_64519.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

- AEMPS. CIMA. Ficha técnica de carvedilol cinfa 25 mg comprimidos EFG. [en línea]. [Consultado en enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68328/FT_68328.html#4-datos-cl-nicos
- AEMPS. CIMA. Ficha técnica de enalapril cinfa 10 mg comprimidos. [en línea]. [Consultado en enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73300/FT_73300.html#4-datos-cl-nicos
- AEMPS. CIMA. Ficha técnica de MINIPRES 1 mg comprimidos. [en línea]. [Consultado en enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55064/FT_55064.html#4-datos-cl-nicos
- AEMPS. CIMA. Ficha técnica de Pedeas 5 mg/ml solución inyectable. [en línea]. [Consultado en enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04284001/FT_04284001.html#4-datos-cl-nicos
- Alegría E, Castellano JM, Barrero AA. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):752–64.
- Araujo AD. Fármaco-nutrimiento : interacción insuficientemente considerada. *Rev Espec Médico-Quirúrgicas*. 2014;19(2):244–50.
- Arroyo MP, Baos V, Bayón A, Catalán C, Hernández MÁ, Ramón O, et al. Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. 11th ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2012.
- Baena Y, Ponce LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev Colomb Ciencias Químico - Farm*. 2008;37(1):18–32.
- Belloso WH, Redal MA. La Farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(3):265–74.
- Bonafont X, Bonal J. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009;10(1):24–8.
- Bustamante J. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: antipsoriásicos y antiparasitarios. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Sevilla; 2017.
- Cid M. Medicamentos en el embarazo. Universidad de Sevilla; 2018.
- Cos MA de. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Florez J, editor. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson SA; 2003. p. 165–76.
- Díaz-Hernández V, Merchant-Larios H. Consideraciones generales en el establecimiento del sexo en mamíferos. *Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas*. 2017;20(1):27–39.
- Domínguez-Gil Hurlé A. La terapéutica farmacológica en el anciano. En: Discurso en la sesión inaugural del curso académico del 16 de enero de 2003. Madrid; 2003. p. 75.
- Fármacos Avenzoar, Cátedra Avenzoar. Universidad de Sevilla. Manual de Usuario. 2017.

- Figuroa E. Cuadro Básico de Medicamentos. Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS. 2009. p. 2–27.
- Florez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología Humana. 2008;1477.
- Galarraga DF. Variabilidad de la respuesta terapéutica. Generalidades. Dra. Florencia Galarraga. 2018;(3):3–4.
- González-González JS, Zúñiga-Lemus O. Interacciones entre Fármacos y Etanol. Salud y Adm. 2015;2(6):61–4.
- González ML, Rabasco AM. Factores que afectan a la respuesta de los medicamentos. En: Fundamentos de la terapéutica medicamentosa. Ed. Acción Médica, 2010. p. 87–129.
- Gutiérrez M, Martínez N, Lacalle E, Beobide I, Larrayoz B, Tosato M. Interventions to optimize pharmacologic treatment in hospitalized older adults: a systematic review. Rev Clin Esp. 2016;216(4):205–21.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Portaluppi F, Fabbian F, Smolensky MH. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. Am J Hypertens. 2011;24(4):383–91.
- Ibarra M. Influencia del sexo en la respuesta farmacocinética de los medicamentos. Tesis Doctoral, Univ La República Uruguay. 2014;30:163–70.
- Juarez H, Sandoval E, Guillé A. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. Acta Pediátrica México. 2009;30(1):23–30.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Origin, status, and the hope for personalized medicine. Pharmacogenomics J. 2006;6(3):162–5.
- Ladrón de Guevara EE. Cronoterapia de la hipertensión arterial en función a la alteración de los ciclos biológicos. Universidad Complutense de Madrid; 2015.
- López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64(2):140–9.
- Medina-Gutiérrez AA, Lugo-Goytia G. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. Rev Mex Anesthesiol. 2006;29.
- Menditto E, Orlando V, Rosa G de, Minghetti P, Musazzi UM, Cahir C, et al. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design — The Impact on Medication Adherence. Pharmaceutics. 2020;12(44):1–23.
- Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Med Clin (Barc). 2006;127(7):269–75.
- Morón J. Farmacogenética: aplicación en la enfermedad cardiovascular. 2018.
- Moyano R. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: Anestésicos, Analgésicos, Antiepilepticos y Antiparkinsonianos. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Sevilla. 2019.
- Muriel ML. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a

- grupos terapéuticos: N05 Psicolépticos. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Sevilla. 2018.
- Nedogoda S V., Ledyaeva AA, Chumachok E V., Tsoma V V., Mazina G, Salasyuk AS, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig.* 2013;33(8):553–61.
- Norton R. *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies*. Vol. 7, *Drug Discovery Today*. 2002.
- Perdices EV, Martín-Ocaña F, Lucena MI, Andrade RJ. Factores de riesgo y mecanismos de toxicidad hepática. Daño hepático inducido por medicamentos y tóxicos (excluido el alcohol). *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2012;11(10):573–80.
- Ribes EA. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *An Cir Card y Vasc*. 2004;10(1):8–76.
- Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco Á. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil pediatría*. 2008;79(3):249–58.
- Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Panace*. 2004;5(15):58–60.
- Sandoval J, Sandoval C. Uso de fármacos durante el embarazo. 2018;27(3):267–78.
- Scibona P, Angriman F, Simonovich V, Heller MM, Belloso WH. Farmacogenómica cardiovascular. 2014;84(1).
- Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163–82.
- U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. [en línea]. [Consultado en noviembre de 2019]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/>
- Ueno K, Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens Res*. 2012;35(3):245–50.
- Vásquez SLG, Mora IAC, León L de, Chávez M. Formas farmacéuticas y su administración ¿cuáles no deben partirse o triturarse? *Rev Salud Pública y Nutr*. 2006;7(2).
- Vormfelde SV, Burckhardt G, Zirk A, Wojnowski L, Brockmöller J. Pharmacogenomics of diuretic drugs: Data on rare monogenic disorders and on polymorphisms and requirements for further research. *Pharmacogenomics*. 2003;4(6):701–34.
- Wang Y, Peng W, Zhang X, Qiao H, Wang L, Xu Z, et al. The association of ACE gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2016;17(3).
- Wolfgang J. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essential Medicines immediate release, solid oral dosage forms. *World Health Organization*. 2005.