



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Una nueva clasificación en función de las fuentes
de variabilidad en la respuesta a grupos
terapéuticos: antipsoriásicos y antiparasitarios

Julián Bustamante Benítez

Sevilla, junio de 2017



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 a grupos terapéuticos:
antipsoriásicos y antiparasitarios

ALUMNO: Julián Bustamante Benítez

FECHA: junio de 2017

DEPARTAMENTO: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

TUTOR: Dr. Antonio María Rabasco Álvarez

TIPO DE PROYECTO: Experimental

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Clasificación de medicamentos	6
1.2. Variabilidad en la respuesta al medicamento	7
1.2.1. Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente y con la administración	8
1.2.1.1. Genética	8
1.2.1.2. Factores fisiológicos	8
a) EDAD PEDIÁTRICA	8
b) EDAD GERIÁTRICA	9
c) SEXO	10
d) PESO CORPORAL	10
e) EMBARAZO	11
1.2.1.3. Factores patológicos	12
a) ENFERMEDAD RENAL	12
b) ENFERMEDAD HEPÁTICA	12
1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento	13
1.2.1.5. Interacción con el alcohol	14
1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico	14
1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos	15
1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración	16
1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco	17
1.3. Objetivos	18
2. METODOLOGÍA	19
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
3.1. Categorización de las fuentes de variabilidad	20
3.2. Sistema binario aplicado a las fuentes de variabilidad	21
3.3. Panel de expertos	21
3.4. Grupo P	22
3.4.1. Análisis por fármacos	23
3.4.2. Análisis por factores	34
3.5. Subgrupo D05	34
3.5.1. Análisis por fármacos	34
3.5.2. Análisis por factores	37
4. CONCLUSIONES	38
5. BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN:

Es un hecho evidente que existen fuentes de variabilidad en la respuesta de los medicamentos. El objetivo de este trabajo es contribuir a un proyecto más amplio a nivel nacional centrándonos en los fármacos del grupo P y D05 de la clasificación ATC.

Tras realizar una revisión bibliográfica acerca de las “fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos” se han confirmado las 15, que ya previamente habían sido identificadas.

Cada fármaco se identifica con una notación de 15 dígitos proveniente de la aplicación de un código binario de cada una de las fuentes de variabilidad y se han clasificado por colores según su índice de tendencia a la variabilidad y la importancia de los factores que tuvieran activados (por filas). También se han clasificado los factores según el número de veces que se activan en cada grupo de fármacos (por columnas).

Hemos comprobado que en los grupos de fármacos que nos ocupan no existe ninguno de especial seguimiento fármaco-terapéutico.

Esta identificación, que se ha iniciado para los grupos P y D05 de la clasificación ATC, nos permite seguir avanzando en lo que será una nueva propuesta de clasificación de los fármacos, que facilitará tanto la labor de dispensación del farmacéutico como la correcta utilización de los fármacos por parte del paciente.

Una ventaja que aporta este nuevo sistema es incluir el código binario obtenido para cada fármaco concreto en programas como el BOT PLUS o de gestión de oficina de farmacia, de manera que permite obtener información instantánea de la fuente de variabilidad que afecta a cada fármaco y su propensión a la modificación en la respuesta y cruzarla con el estado concreto de cada paciente, por ejemplo, que presente insuficiente renal, que esté embarazada, etc., para así adaptarnos a la situación de cada uno y personalizar la dispensación.

PALABRAS CLAVES:

Respuesta terapéutica, fuente de variabilidad, farmacocinética, farmacodinamia.

1. INTRODUCCIÓN

La preparación y formulación de medicamentos se consideró durante muchos años como un arte y su estudio como disciplina estaba constituido por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado, en la actualidad, en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo. El objetivo es elaborar preparados farmacéuticos eficaces, seguros y eficientes. En este planteamiento se encuentran incluidos aspectos relacionados con el estudio de las formulaciones convencionales de administración de medicamentos al organismo, el diseño de nuevos sistemas de administración de medicamentos, el desarrollo de nuevas metodologías para el control de los preparados farmacéuticos y el conocimiento de las variables que dependen del sujeto y del medio ambiente en el que se desenvuelve. Todos ellos constituyen factores que pueden modificar la respuesta terapéutica esperada (Vila, 2008).

1.1. Clasificación de medicamentos

La necesidad de disponer de un sistema internacional único de clasificación de los medicamentos quedó patente desde los primeros estudios referentes a su utilización.

Los medicamentos pueden ser clasificados en distintas formas: según cómo actúan, por categorías fármaco-terapéuticas; según las enfermedades para las que están indicados, por categorías diagnósticas, según su estructura, por grupos químicos, etc. En la actualidad se emplean diferentes clasificaciones de los medicamentos, todas ellas más o menos eclécticas.

Clasificación anatómico-terapéutica de la EPhMRA

La clasificación utilizada por la *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPhMRA) y por el *International Pharmaceutical Market Research Group* (IPMRG) es la oficial en muchos países europeos – entre ellos España – y en Estados Unidos y es también la utilizada por IMS (*Intercontinental Marketing Services*) para estudios de mercado. En esta clasificación las preparaciones farmacéuticas se distribuyen en 14 grupos principales, designados por una letra, según el sistema u órgano sobre el que ejercen su acción principal. Cada uno de estos grupos está dividido en un número variable de subgrupos, indicados con dos dígitos numéricos (01, 02, 03, etc.). A su vez, cada subgrupo está subdividido en otros subgrupos, en un tercer nivel de división, que corresponde a subgrupos terapéuticos. Cuando la especialidad farmacéutica es una combinación a dosis fijas que contiene dos o más principios activos, se clasifica según su indicación principal. Los

grupos de la clasificación anatómica-terapéutica de la EPhMRA y de la clasificación anatómico-terapéutica-química (ATC) de *Nordic Council on Medicines* son:

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 las sexuales, J: Antiinfecciosos por vía general, L: Terapia antineoplásica, M: Aparato musculo-esquelético, N: Sistema nervioso central, P: Parasitología, R: Aparato respiratorio, S: Órganos de los sentidos, V: Varios.

Esta clasificación presenta dos limitaciones principales:

- 1) Los códigos no permiten la identificación de medicamentos que tengan un principio activo determinado.
- 2) Dado que las combinaciones a dosis fijas se clasifican según la indicación principal de la especialidad, pueden contener un principio activo «oculto» que puede pasar desapercibido.

Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC):

Con el fin de mejorar las limitaciones de la clasificación de la EPhMRA, desde 1976 el *Nordic Council on Medicines* ha desarrollado y adoptado la clasificación ATC.

Éste es el sistema utilizado en los países nórdicos y es el recomendado por el *Drug Utilization Research Group* (DURG) de la OMS para los estudios de utilización de medicamentos. Se basa en los mismos principios que la clasificación de la EPhMRA. Los tres primeros niveles de clasificación son comunes, pero la clasificación ATC incluye dos niveles adicionales; un cuarto nivel que corresponde al subgrupo químico-terapéutico y un quinto nivel que designa cada principio activo en particular. Se trata, por tanto, de dos sistemas de clasificación parcialmente superponibles. Los fármacos se clasifican según su principal indicación terapéutica; inicialmente cada principio activo tenía un solo código ATC, pero actualmente se acepta más de un código para un mismo principio activo, si éste se emplea en indicaciones diferentes, en formas farmacéuticas diferentes.

1.2. Variabilidad en la respuesta al medicamento

Fuente de variabilidad con respecto al medicamento es todo factor que modifique la respuesta esperada del mismo.

1.2.1. Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente y con la administración

1.2.1.1. Genética

La Farmacogenética estudia las variaciones hereditarias que afectan a la respuesta individual a los fármacos. Esta disciplina surgió formalmente en los años cincuenta como consecuencia de varias observaciones clínicas en las que se demostró que algunas reacciones adversas estaban causadas por deficiencias enzimáticas determinadas genéticamente.

En la respuesta farmacológica hemos visto que intervienen, entre otros factores, enzimas responsables del metabolismo de los fármacos (y/o de sustancias endógenas implicadas en la acción de estos), proteínas transportadoras de fármacos (y/o de sustancias endógenas como por ejemplo neurotransmisores, hormonas, etc.) y receptores o dianas terapéuticas en general. Todos estos factores presentan variantes genéticas que condicionan la eficacia terapéutica y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso (Ortiz y Roberto, 2012).

La variabilidad interindividual de la respuesta a fármacos reconoce a los aspectos genéticos como su principal explicación. El estudio de polimorfismos asociados con una alteración de la actividad o expresión de las proteínas que metabolizan, transportan o son blancos de acción de drogas, constituye la base de la Farmacogenómica (Belloso y Redal, 2010). Si bien se encuentra en sus etapas iniciales de desarrollo, en varias áreas terapéuticas el análisis farmacogenético contribuye significativamente a la selección de medicamentos y de dosis apropiadas para pacientes individuales, y es ya reconocido y recomendado tanto por sociedades científicas como por agencias regulatorias y organismos de políticas sanitarias. La capacidad de maximizar la eficacia y prevenir efectos adversos de fármacos mediante el estudio genético del huésped abre la puerta para la terapéutica personalizada del futuro (Alonso y cols., 2004).

1.2.1.2. Factores fisiológicos

a) EDAD PEDIÁTRICA

En el recién nacido el pH del intestino delgado es alto, variable, y puede alterar los modelos del metabolismo. La flora microbiana, disminuida y cualitativamente diferente, y la peristalsis irregular hacen disminuir la velocidad de absorción para fármacos absorbidos en el duodeno. A su vez, la velocidad de vaciamiento gástrico es lenta.

Las diferencias en la unión a proteínas entre recién nacidos y adultos pueden deberse no sólo a la concentración más baja de proteínas plasmáticas sino también a las diferencias cualitativas en las propiedades de la unión (McNamara y Alcorn, 2002). Por otro lado, el tejido adiposo aumenta en los primeros dos años de vida, hecho que es importante de considerar cuando se administren fármacos liposolubles, que pueden depositarse en el tejido graso y provocar toxicidad.

La mayor parte del metabolismo de los fármacos se lleva a cabo en el hígado. En el neonato, las enzimas oxidasas de función mixta y las enzimas de la conjugación, son más bajas. Los neonatos tienen poca capacidad para metabolizar los fármacos, muchos de los cuales tienen depuraciones lentas y semividas de eliminación prolongadas (Juárez-Olguín, 2009).

La excreción renal de los fármacos es menor en las primeras etapas de la vida postnatal, en parte porque el ritmo de llegada del fármaco al riñón es menor. En el neonato, cuyo volumen de agua disponible para la distribución del fármaco es mayor, la concentración en la sangre que irriga los riñones es más baja. A causa del mayor volumen de distribución y el menor grado de irrigación sanguínea, el ritmo de filtración de los fármacos en el glomérulo del lactante es relativamente lento.

b) EDAD GERIÁTRICA

La respuesta al tratamiento en las personas de edad avanzada puede variar considerablemente con respecto a los adultos jóvenes. Estos cambios son atribuibles a numerosos factores, tales como alteraciones en la absorción, en la capacidad para metabolizar fármacos, en el comportamiento de los receptores o por interacciones con otros medicamentos. Los procesos farmacocinéticos que más se alteran con el envejecimiento son la distribución y eliminación (metabolismo y excreción).

Absorción: aumenta el pH gástrico, disminuye el flujo sanguíneo, disminuye la motilidad gastrointestinal, disminuye la superficie de absorción (acción), se altera la velocidad de disolución, disminuye la biodisponibilidad, posible disminución de la velocidad de absorción (efecto).

Distribución: disminuye el agua corporal, disminuye el tejido magro y aumenta el tejido graso, disminuye la albúmina (acción), disminuye el volumen de distribución (Vd) de fármacos polares y aumenta el de los lipofílicos, retardo en el inicio de acción, aumenta la fracción libre de fármacos ácidos, acumulación en dosis múltiples (efecto).

Metabolismo hepático: disminuyen las reacciones de fase I, así como el flujo sanguíneo hepático,

disminuye el tamaño hepático (acción), disminución aparente del metabolismo y del aclaramiento de ciertos activos (efecto). Aparecen también algunas diferencias en la actividad de ciertas enzimas metabolizadoras de fármacos existentes en el intestino delgado (González-Rodríguez y Rabasco, 2010).

Excreción renal: disminuye la velocidad de filtración glomerular, disminuye la secreción activa (acción), disminuye el aclaramiento renal, aumenta la semivida de los fármacos excretados por vida renal (efecto) (Orozco, 2010).

c) SEXO

El sexo puede dar lugar a diferencias interindividuales en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos y, por tanto, una diferente respuesta terapéutica. Se ha demostrado que en la absorción la motilidad gastrointestinal está disminuida en las mujeres debido a las hormonas sexuales (González-Rodríguez y Rabasco, 2010). En cuanto a la distribución del fármaco debido a la diferente grasa corporal en mujeres y en hombres hay una modificación en los volúmenes de distribución de los fármacos. En la mujer, los fármacos lipófilos tienen un volumen de distribución mayor que en el hombre, mientras que en los fármacos hidrófilos se produce el efecto contrario. En el metabolismo las principales diferencias se producen a nivel de las enzimas CYP450, en el hombre hay una mayor capacidad de metabolización. En cuanto a la excreción, hay menor cantidad de transportadores en mujeres, por lo que hay una disminución en la eliminación de fármacos. La velocidad de filtración glomerular es menor en mujeres (García, 2014).

d) PESO CORPORAL

La obesidad influye en la distribución de los fármacos dependiendo de su liposolubilidad. Los parámetros que se ven alterados son, fundamentalmente, el volumen de distribución, el flujo sanguíneo regional y la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y/o componentes tisulares (González-Rodríguez y Rabasco, 2010). El volumen de distribución de los fármacos muy liposolubles está aumentado, por lo que debe calcularse la dosis de choque de acuerdo con el peso total. El volumen de distribución de fármacos menos liposolubles es intermedio entre el que corresponde al peso total y al peso ideal, por lo que la dosis de choque debería ser menor que la sugerida por el peso total, pero mayor de la que correspondería al peso ideal; en la práctica, la dosis se calcula de acuerdo con el peso total, sabiendo que los niveles serán tanto más altos cuanto mayor

sea la proporción de grasa.

La dosificación de fármacos en pacientes obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen aparente de distribución, utilizando el peso corporal ideal, total o de dosificación, según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco.

e) EMBARAZO

Las fisiologías materna y fetal pueden ejercer una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un medicamento y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia. Además, la mayoría de los fármacos habitualmente empleados, atraviesan la barrera placentaria pudiendo interferir en el desarrollo embrionario. Durante el embarazo, la absorción de los fármacos administrados por vía oral se modificará debido a la combinación tanto del retraso en el vaciamiento gástrico como de la disminución de la motilidad intestinal. La consecuencia de un vaciamiento gástrico más lento puede ser una reducción en el ritmo de absorción del fármaco, en relación con el retardo en el ingreso al intestino delgado. El paso más lento a través del intestino delgado puede, sin embargo, aumentar la intensidad de absorción de ciertos fármacos. La absorción en sitios diferentes al tracto gastrointestinal también puede afectarse; por ejemplo, la absorción pulmonar se aumenta como resultado de un incremento en la superficie y en el flujo sanguíneo (Gallego y cols., 2014).

El volumen aparente de distribución de varios fármacos se incrementa durante el embarazo conforme se expande el volumen plasmático, aproximadamente un 40-50%, desde el inicio de la gestación hasta alcanzar su punto máximo a las 32 semanas. Se presentan cambios concomitantes en el gasto cardiaco y en la tasa de filtración glomerular. La expansión del volumen aparente de distribución junto con un incremento en la depuración renal lleva a una disminución en la concentración materna circulante del fármaco. El flujo sanguíneo hepático permanece constante, de modo que el porcentaje del gasto cardiaco total destinado al hígado disminuye, con lo que puede reducirse el metabolismo de primer paso hepático de algunos fármacos, lo que puede provocar una elevación en su concentración plasmática. La colestasis se desarrolla frecuentemente durante el embarazo y puede causar una disminución en la depuración de fármacos que sufren excreción biliar (Villanueva, 2001).

1.2.1.3. Factores patológicos

a) ENFERMEDAD RENAL

Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal esté reducida su eliminación. Además, los fármacos que se excretan por el riñón alcanzan concentraciones que pueden ser nefrotóxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal se debe: a) evitar los nefrotóxicos, b) ajustar las dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación y c) vigilar la posible aparición de efectos tóxicos. La alteración en la respuesta a los fármacos en el enfermo renal puede deberse a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Aunque las alteraciones renales afectan principalmente la excreción de los fármacos, también hay alteraciones en su absorción, distribución y metabolismo.

Con el desarrollo de la disfunción renal hay un descenso en la secreción renal de iones orgánicos, mediados por transportadores de aniones y de cationes, lo que puede desembocar en cambios clínicos importantes en la eficacia y toxicidad de los fármacos (González-Rodríguez y Rabasco, 2010).

b) ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado es el órgano donde se metaboliza la mayor parte de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo hepático suele estar reducida la excreción renal de los fármacos. Aunque es frecuente que en los enfermos hepáticos deban utilizarse dosis más bajas de numerosos fármacos, el hecho de que la eliminación hepática dependa de múltiples factores que se alteran de forma distinta en cada enfermedad hace difícil prever la dirección e intensidad de los cambios que se van a producir y, por lo tanto, el ajuste de la dosis que se debe realizar. Las alteraciones en la respuesta a los fármacos en el enfermo hepático pueden deberse a factores farmacocinéticos o farmacodinámicos (Perdices y cols., 2012).

En el enfermo hepático hay una síntesis reducida de alfa 1- glicoproteína ácida, lo que ocasiona un incremento de la fracción libre de fármaco, o acumulación de compuestos endógenos, como

bilirrubina, que compiten por la UPP de los fármacos. Como resultado de la disminución de la UPP, el volumen de distribución de algunos fármacos se encuentra incrementado en estos pacientes, requiriendo en estos casos un aporte de dosis de carga. (González-Rodríguez y Rabasco, 2010).

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también su absorción, distribución y excreción renal. El tipo de cambio farmacocinético y su intensidad depende de las características de los fármacos y de las características de la enfermedad hepática.

1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento

Liberación: La velocidad de disgregación de un fármaco depende de la forma farmacéutica y de condiciones fisiológicas tales como pH, motilidad y secreciones gastrointestinales, las cuales pueden afectarse por la presencia de alimentos, pues pueden formarse, precipitados o complejos de adsorción insolubles o difíciles de disolver entre el fármaco y alimento (San Miguel y cols., 2004).

Absorción: La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede afectar a la absorción de fármacos, debido a que puede modificar tanto los factores fisicoquímicos como los fisiológicos que condicionan dicha absorción. La absorción es el aspecto más estudiado y más frecuente en las interacciones farmacocinéticas (Morales-Oliva y Estaño, 2006). Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez.

Distribución: Los fármacos circulan en la sangre ligados a las células sanguíneas y a proteínas plasmáticas. Se establecen uniones reversibles poco específicas, y por ello puede haber desplazamientos de unas sustancias por otras con mayor afinidad por las proteínas. Los mecanismos de interacción a este nivel pueden ser de dos tipos (San Miguel y cols., 2004): Desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas y déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada.

Metabolismo: La metabolización de los fármacos tiene como objetivo convertirlos en sustancias polares hidrosolubles y, por tanto, eliminables por vía urinaria. Para ello, tienen lugar una serie de reacciones enzimáticas: oxidación y reducción o conjugación con moléculas endógenas. Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, también tiene lugar en la mucosa del intestino delgado.

Excreción: La gran mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles y para que puedan ser eliminados deben encontrarse en forma ionizada al pH de la orina. Por tanto, variaciones en el pH de la orina pueden provocar modificaciones en la eliminación de fármacos por esta vía.

1.2.1.5. Interacción con el alcohol

El consumo de alcohol puede modificar de forma importante el efecto de los fármacos. Estas interacciones pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas y dependen de la cantidad del mismo, del tiempo de exposición y de las condiciones fisiológicas del paciente (Cabrerizo y Docampo, 2010).

Absorción: El alcohol irrita las mucosas del tracto gastrointestinal, por tanto, podrá modificar la biodisponibilidad de los fármacos, modificando los sitios de absorción de los mismos y afectando a la integridad del órgano.

Distribución: Dosis bajas de etanol aumentan el gasto cardíaco y el fármaco llega más rápidamente a los tejidos, produciendo también un aumento del aclaramiento de fármacos de alta extracción hepática. Dosis altas de alcohol producen los efectos inversos.

Metabolismo: Un consumo de alcohol de forma crónica produce una inducción de las enzimas hepáticas, dando lugar a un aumento de la biotransformación y una disminución de la actividad de algunos fármacos. El consumo agudo de alcohol, de forma ocasional, produce el efecto inverso, es decir, una inhibición de las enzimas hepáticas responsables de la biotransformación, por tanto aumenta la concentración de algunos fármacos y como consecuencia se prolonga su actividad farmacológica y, por tanto, sus efectos adversos.

Eliminación: La ingestión crónica de alcohol produce alteraciones del aclaramiento hepático y modificaciones del flujo urinario.

1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico

A pesar de los grandes avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas, los problemas relacionados con el cumplimiento farmacoterapéutico persisten. Así, aunque hoy disponemos de medicamentos altamente seguros y eficaces y aunque conocemos cada vez mejor la etiología y la patogenia de numerosas enfermedades muy prevalentes (hipertensión, dislipemias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, etc.). Sin embargo, el grado de control conseguido en ellas

es, con mucha frecuencia, escaso. Este hecho suele atribuirse precisamente a una falta de cumplimiento terapéutico (Gil y Merino, 1995).

Como señalaba Blackwell (Rodríguez y cols., 2008), cada año se gastan muchos millones de horas y dólares en el estudio de la eficacia y seguridad de los medicamentos. Sin embargo, se dedican muy pocos recursos a estudiar el hecho de si el paciente los toma o no. Por lo tanto, de poco sirve disponer de fármacos excelentes o prescribir y dispensar óptimos tratamientos o hasta realizar diagnósticos certeros, si luego el paciente no toma correctamente la medicación. Es el paciente quien determina el consumo o no del medicamento y también, cómo y cuándo lo hará. Por todo ello, el cumplimiento farmacoterapéutico constituye uno de los puntos más críticos de la cadena del medicamento: elaboración – prescripción / indicación – dispensación – consumo, pues al ser el último eslabón, una falta de cumplimiento supondría la anulación de todo lo anterior. Conocer el grado de cumplimiento es esencial, ya que sin ello la efectividad de un medicamento, es decir, su eficacia real en las condiciones de la práctica clínica, es una incógnita. Shope (Basterra, 1999) afirmó que la falta de cumplimiento terapéutico es la causa principal de fracaso de los tratamientos siempre que de forma previa se hayan realizado correctamente diagnóstico, prescripción y dispensación. Esta falta de cumplimiento de los tratamientos tiene consecuencias muy importantes, tanto clínicas como socioeconómicas.

Por otro lado, el interés por el estudio del cumplimiento de los tratamientos está adquiriendo últimamente una gran trascendencia y las investigaciones sobre el tema crecen de forma prácticamente exponencial.

Causas del incumplimiento:

Características del paciente, características del régimen terapéutico, características de la enfermedad, características del entorno familiar y social, características de la estructura sanitaria, características del profesional sanitario: médico y/o farmacéutico.

1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos

La Cronofarmacología es una relativamente reciente área de estudio, vinculada al uso de los medicamentos, que está modificando en forma sustancial algunas “verdades” que se daban por sentadas en la terapéutica farmacológica. Se basa en conceptos de la cronobiología, que estudia la interacción entre los procesos biológicos (tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto,

así como con su entorno) y los ritmos biológicos.

Según A. Raimberg, “ritmo biológico es una variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones”. Cuando se presta atención a esta definición, surgen dos aspectos:

1. Si bien este concepto no es nuevo, no se ha asimilado en la conducta médica, ni a la hora de pensar en el proceso salud-enfermedad ni mucho menos, a la hora de la prescripción.

Lo que se pretende decir es que no se toman en cuenta dichos ritmos, y se irrumpe en la biología de los pacientes sin considerar siquiera si existe alguna interacción, interferencia o afectación entre dichos ritmos y las intervenciones terapéuticas.

2. El otro aspecto a considerar es que, se vea por donde se vea, todos los procesos biológicos, la homeostasis misma, tienen un curso temporal cíclico, con máximos y mínimos, pasando en forma gradual desde uno a otro estado. Aunque se volverá sobre este punto, se citan algunos ejemplos: el ciclo celular (con sus fases de G₀, G₁ y G₂, S y M); las variaciones circadianas del tono autonómico; el ciclo sexual femenino, el ciclo sueño-vigilia, las variaciones hormonales de cortisol, o de melatonina (Tamosiunas y Toledo, 2010).

1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración

Para conseguir el efecto terapéutico buscado es necesario que el principio activo llegue a su lugar de acción. La cantidad de fármaco y el tiempo que tarda en llegar y en desaparecer del lugar de acción condicionan la respuesta farmacológica (efecto y duración del efecto). Esta respuesta depende de una serie de características propias del fármaco (cualidades fisicoquímicas), pero también de las particularidades de la formulación (peculiaridades farmacotécnicas). Ambas están relacionadas e influyen en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento.

Cada vía de administración tiene unas características fisiológicas distintas que dan lugar a diferentes condicionantes biofarmacéuticos a tener presente cuando se desarrolla una forma farmacéutica. Lógicamente, los excipientes y las peculiaridades de la formulación varían con la vía de administración. Los excipientes deben adaptarse a los requerimientos fisiológicos del lugar donde se va a aplicar el medicamento. Dependiendo de la vía de administración y con un adecuado desarrollo del medicamento se puede conseguir que la biodisponibilidad varíe entre una absorción

completa y rápida o una absorción lenta y prolongada durante largos períodos de tiempo e incluso en ocasiones puede ser deseable una absorción sistémica prácticamente nula, como es el caso de ciertos medicamentos de administración tópica. Sin embargo, tiene el inconveniente de la incomodidad de la administración y la posibilidad de aparición de efectos secundarios debido a las grandes concentraciones que se obtienen durante los primeros momentos de su aplicación. En las formulaciones por vía intramuscular se obtienen con rapidez concentraciones plasmáticas, pero en ocasiones se formulan con sustancias oleosas para retrasar la liberación del principio activo en el músculo donde se inyecta el preparado, y así retrasar la absorción y prolongar el efecto. En el caso de la toma oral es necesario que pase más tiempo hasta obtener la concentración plasmática máxima, lo cual supone un inconveniente para el enfermo, pero se compensa por la comodidad de la administración (Vila, 2008).

1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco

Las características biofarmacéuticas (liberación y absorción) del principio activo y la forma farmacéutica final del medicamento condicionan la respuesta terapéutica. La absorción de fármacos está limitada por la disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo, por la disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico y por la absorción a través de membranas y paso a circulación sistémica. La velocidad de absorción del principio activo depende al final del proceso que se desarrolle más lentamente, dicho proceso se conoce como factor limitante de absorción. La absorción del principio activo, y por tanto su biodisponibilidad, depende, en consecuencia, de las características de liberación de la forma farmacéutica en que se administre el fármaco, de la velocidad de disolución del principio activo y de las cualidades de absorción de las membranas en las que se debe producir la absorción del mismo.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) publicado por Gordon Amidon y cols. en 1995, basado en un fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad y permeabilidad de sus membranas biológicas, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción (Baena y Ponce, 2008).

De acuerdo con la BCS, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basadas en su solubilidad y permeabilidad (Figura 1):

Clase	C _s	P	Expectativas de correlación
I	Alta	Alta	Sólo si la velocidad de disolución es < que la de vaciado gástrico
II	Baja	Alta	Si, sí la velocidad de disolución “in vitro” es similar a la in vivo. No en el caso que la dosis se elevada
III	Alta	Baja	No existe: la permeabilidad es el factor limitante
IV	Baja	Baja	No existe o es limitada o escasa

Figura 1.- Clasificación BCS de los fármacos según su solubilidad y permeabilidad

1.3. **Objetivos**

Este trabajo forma parte de un proyecto más amplio promovido por la Cátedra Avenzoar (<http://institucional.us.es/catedraavenzoar/web/>). En él, se pretende clasificar los fármacos según su propensión a la modificación de la respuesta farmacológica. Nuestro cometido se centra en el grupo P (antiparasitarios, insecticidas y repelentes) y en el subgrupo D05 (antipsoriásicos) de la clasificación ATC.

Con el fin de proporcionar información y facilitar el empleo clínico de los fármacos antipsoriásicos y antiparasitarios vamos a estudiar todas las fuentes de variabilidad en la respuesta terapéutica y los posibles efectos indeseables para establecer un tratamiento y dosis adecuada a cada tipo de paciente para conseguir el máximo beneficio y menor riesgo y así ajustar una terapia individualizada a cada sujeto.

La mayor o menor facilidad de producir incidencia y, a su vez, modificación en la respuesta (lo cual daría lugar a una inseguridad) determinará este objetivo. Con todos estos datos elaboraremos un programa para una futura aplicación en las Oficinas de Farmacia (OF), con el cual haríamos una implementación en los programas de gestión de las OF, por ejemplo, Bot Plus 2.0.

En definitiva, el objetivo del proyecto no es otro que el conocer en el momento de la dispensación las restricciones que pudieran existir entre el medicamento objeto de la dispensación y el paciente que lo está recibiendo. Y si esto también fuese conocido en el momento de la prescripción, mucho mejor.

2. METODOLOGÍA

Utilizando el programa “Farmacos Avenzoar” (<http://farmacos.catedraavenzoar.es/>) vamos a seleccionar cada uno de los fármacos antiparasitarios (grupo P) y antipsoriásicos (grupo D05) de la clasificación ATC y completaremos unas tablas que constan de una serie de factores que afectan a la variabilidad en la respuesta terapéutica de los fármacos. Usaremos un sistema binario (0 y 1) en función de si cada uno de los factores influyen decisivamente en la respuesta de cada fármaco en concreto (pondremos un 1) o si no lo hacen (colocaremos un 0).

En la Figura 2 se recoge el formato de la página de la Cátedra Avenzoar con la clasificación ATC de fármacos y la aplicación del código binario:

The screenshot shows the 'Farmacos Avenzoar' application interface. At the top, there is a navigation bar with 'Mí Cuenta', 'Fármacos', and 'Ayuda' options. Below this, the 'Clasificación ATC' section is visible, showing a hierarchy of categories: 'P - PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTEs', 'P01 - ANTIPROTOZOARIOS', and 'P01A - AGENTES CONTRA LA AMEBIASIS Y OTRAS ENFERMEDADES POR PROTOZOARIOS'. Underneath, the sub-category 'P01AA - Derivados de la Hidroxiquinolina' is selected. A table below this shows the classification of specific drugs based on various factors (EI, EG, SX, SP, PG, ER, EH, EM, AL, BA, MA, IM, IA, FQ, RC, GL). The table has 14 columns representing factors and 3 rows representing drugs: P01AA01 - Broxiquinolina, P01AA02 - Cloroquinol, and P01AA04 - Clorquinaldol. The values are binary (0 or 1).

	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
P01AA01 - Broxiquinolina																0
P01AA02 - Cloroquinol		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P01AA04 - Clorquinaldol		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 2.- Pantalla de inserción de datos en la aplicación Fármacos Avenzoar

En último lugar de la tabla aparece el término GL (riesgo global), y es indicativo de que el fármaco se ve influenciado por varios factores de variabilidad y será de "especial control terapéutico". Para que un fármaco tenga activado el factor de GL tendrían que confluír 4 factores: ER, EH, FQ y PG.

Vamos a realizar una clasificación por colores tanto de los factores (por columnas) como de los fármacos (por filas). Dentro de la clasificación por filas introducimos el concepto de la propensión a la modificación en la respuesta del fármaco, que se define como la facilidad de un fármaco de producir incidencia y, a su vez, modificación en la respuesta, dando lugar a una inseguridad.

Este índice de tendencia a la variabilidad se calcula como el sumatorio de la media de la puntuación dada por expertos en la materia, de cada factor activado (con un 1) en cada uno de los fármacos.

Los grupos de fármacos con los que he trabajado han sido el P y el subgrupo D05.

Para realizar esta tarea me he servido de las fichas técnicas de los fármacos pertenecientes a tales grupos y comercializados en España, de las cuales he podido disponer en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (<https://www.aemps.gob.es/cima/>) y también del sistema BCS.

La metodología seguida para elaborar el presente trabajo fin de grado se ha llevado a cabo efectuando una **revisión bibliográfica** para obtener datos publicados en los últimos años. Se han utilizado palabras claves en inglés y en español, tales como: farmacocinética, farmacodinamia, variabilidad, alimentación, pediatría, ancianos, etc.

Las bases bibliográficas utilizadas son:

PubMed/Medline, ScienceDirect, sCielo, Google académico, Dialnet.

También hemos solicitado la colaboración de expertos en la materia para que cuantifiquen los factores de variabilidad que hemos expuesto e indiquen cómo afectarían a la respuesta del medicamento en una escala de 1-10 según la importancia que consideraran de dichos factores.

De esta forma, elaboramos un panel de expertos según el índice de tendencia a la variabilidad en función de su utilización.

Una vez obtenida toda esta información, hemos utilizado la clasificación ATC para elaborar una nueva clasificación de fármacos antipsoriásicos y antiparasitarios, introduciendo en ella factores de variabilidad para establecer a cada tipo de paciente concreto un tratamiento seguro y eficaz.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Categorización de las fuentes de variabilidad

Para cumplir con el objetivo de este Trabajo Fin de Grado hemos estudiado y confirmado las fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos que previamente se habían categorizado en dos Trabajos Fin de Grado (Hurtado, 2015; Pérez, 2015).

3.2. Sistema binario aplicado a las fuentes de variabilidad

Una vez seleccionadas las fuentes de variabilidad, vamos a centrarnos en dos grupos de fármacos en concreto, el grupo P (antiparasitarios) y el subgrupo D05 (antipsoriásicos) de la clasificación ATC.

Procederemos a la aplicación de un código binario a cada uno de ellos, siendo:

- *0*: Un usuario de la plataforma ha marcado el fármaco como apropiado (sin riesgo evidente de utilización] para la situación concreta que recoge el correspondiente código.
- *1*: Un usuario de la plataforma ha marcado el fármaco como no apropiado (riesgo de variabilidad en la respuesta terapéutica o en los efectos indeseables) para la situación concreta que recoge el código correspondiente.
- *Vacío*: Ningún usuario de la plataforma ha valorado todavía la relación entre el fármaco y la posible causa o situación de variabilidad.

3.3. Panel de expertos

Hemos solicitado la colaboración de expertos en la materia para que cuantifiquen el grado de implicación de los factores que hemos expuesto en la variabilidad de la respuesta. Me puse en contacto con ellos vía correo electrónico a través de mi tutor, Dr. Antonio M. Rabasco. En dicho correo le expongo lo siguiente:

<<Estimados señores:

Soy Julián Bustamante Benítez, alumno de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y estoy realizando un Trabajo Fin de Grado sobre las fuentes de variabilidad que afectan a la respuesta de los medicamentos, mi tutor es Don Antonio María Rabasco, Catedrático del Departamento de Tecnología Farmacéutica, me dirijo a ustedes para solicitar vuestra colaboración en este trabajo. Se trataría de elaborar un "panel de expertos" mediante la cuantificación de una serie de factores que afectaría a la respuesta del medicamento en una escala de 1-10 según la importancia que considerarais de dichos factores, siendo 1 muy poca importancia y 10 máxima importancia, dichos factores los nombro al final del escrito.

Con este trabajo estamos colaborando en el desarrollo de un programa informatizado para clasificar los fármacos según su índice de tendencia a la variabilidad, en función de la utilización de los mismos, y de la futura aplicación de dicho programa en las oficinas de farmacia.

Atentamente, Julián Bustamante Benítez >>

<<Factores:

EI: Edad (Pediatria): que sean niños. **EG:** Edad (Geriatría): que sean ancianos. **SX:** Sexo: que sea hombre o mujer. **SP:** Peso Corporal: sobrepeso / obesidad. **PG:** Patrón Genético: la genética. **ER:** Enfermedad Renal: trastornos en el riñón. **EH:** Enfermedad Hepática: trastornos en el hígado. **EM:** Embarazo: que sea teratógeno o abortivo. **AL:** Influencia de los Alimentos: que se tomen con o sin alimentos. **BA:** Influencia del Alcohol: el alcohol. **MA:** Modo de Administración: cómo se administra. **IM:** Interacción con Medicamentos: interacciones medicamentosas relevantes. **IA:** Interacción con Alimentos: interacciones alimentarias relevantes. **FQ:** Sistema BCS: que sean de clase I, II o III o que sean de la clase IV en el sistema de clasificación BCS (baja permeabilidad y baja solubilidad). **RC:** Ritmos Circadianos: que se tomen a distintas horas del día.>>

En la Tabla 1 figuran los datos correspondientes a los resultados obtenidos.

	<i>media</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>moda</i>
<i>EI</i>	8,13	2,18	2	10	10
<i>EG</i>	7,74	2,19	3	10	10
<i>SX</i>	4,51	2,37	1	9	7
<i>SP</i>	6,23	1,80	3	9	6
<i>PG</i>	6,67	1,98	2	10	7
<i>ER</i>	8,33	1,47	3	10	7
<i>EH</i>	8,38	1,48	4	10	10
<i>EM</i>	8,90	2,35	1	10	10
<i>AL</i>	6,51	1,75	2	10	7
<i>BA</i>	6,46	2,01	2	10	7
<i>MA</i>	7,41	2,09	3	10	10
<i>IM</i>	8,31	1,81	3	10	10
<i>IA</i>	7,44	1,92	3	10	9
<i>FQ</i>	7,15	2,24	1	10	8
<i>RC</i>	6,00	1,85	2	9	7

Tabla 1.- Resultados de la puntuación de los expertos de los distintos factores con media, desviación estándar (SD), valor mínimo (min), valor máximo (max) y moda

3.4. Grupo P

El grupo P corresponde a los fármacos antiparasitarios, insecticidas y repelentes. Este grupo de fármacos se usan para la amebiasis, paludismo, leishmaniasis, infecciones por helmintos y también como ectoparasiticidas.

3.4.1. Análisis por fármacos

Una vez establecido el sistema binario vamos hacer un análisis por filas, es decir, vamos a clasificar los fármacos en función de su riesgo en distintos colores (Tabla 2), siendo:

Rojo	(Riesgo crítico importante): el que tenga activadas (un 1) una de estas variables: embarazo, enfermedad renal + enfermedad hepática, interacción medicamentosa importante.
Naranja	(Aviso importante): el que tenga activadas (un 1) una de estas variables: bebidas alcohólicas, interacción medicamentosa relevante, enfermedad renal o enfermedad hepática, patrón genético, interacción con alimentos, fisicoquímica del fármaco.
Amarillo	(Aviso puntual leve): el que tenga activadas (un 1) una de estas variables: influencia de los alimentos, edad pediátrica, edad geriátrica, sobrepeso, modo de administración.
Verde	Son aquellos que no presentan incidencia relevante.

Tabla 2.- Sistema de colores para clasificar los fármacos en función de la relevancia de los factores activados

A continuación, vamos a comentar uno por uno los fármacos, apoyándonos en las figuras recogidas del programa “Fármacos Avenzoar” donde, además del sistema binario, hemos añadido el sistema de colores y los índices de tendencia a la variabilidad, el valor de la derecha, (Figura 3).

Las casillas que se mantienen en blanco corresponden a fármacos que no se encuentran comercializados en España en estos momentos, si bien figuran en la clasificación ATC.

P01AA	Derivados de la Hidroxiquinolina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01AA01	Broxiquinolina																0	
P01AA02	Clioquinol	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,54
P01AA04	Clorquinaldol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
P01AA05	Tilbroquinol																0	
P01AA52	Clioquinol, Combinaciones	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,54
P01AB	Derivados Del Nitroimidazol	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01AB01	Metronidazol	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1,54
P01AB02	Tinidazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
P01AB03	Ornidazol																0	
P01AB04	Azanidazol																0	
P01AB05	Propenidazol																0	
P01AB06	Nimorazol																0	
P01AB07	Secnidazol																0	
P01AC	Derivados de la Dicloroacetamida	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01AC01	Diloxanida																0	
P01AC02	Clefamida																0	
P01AC03	Etofamida																0	

Figura 3.- Derivados de la hidroxiquinolina, derivados del nitroimidazol y derivados de la dicloroacetamida

- Clioquinol y clioquinol y combinaciones (amarillo): tienen activado el factor EI, ya que está contraindicado en niños menores de 2 años y no recomendado en menores de 12 años.

- Clorquinaldol, tinidazol, pirimetamina, pirimetamina y combinaciones, dimeticona (verde): tienen activado ningún factor.

- Metronidazol (naranja): tiene activado los factores:

a) ER, ya que está contraindicado en insuficiencia hepática por el riesgo de reacciones hepatotóxicas (se debe vigilar estrechamente la función hepática con determinaciones analíticas frecuentes).

b) BA, ya que debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas o el uso de otros preparados que contengan alcohol durante el tratamiento con metronidazol y hasta al menos tres días después de terminarlo, porque puede producirse acumulación de acetaldehído por interferencia con la oxidación del alcohol, dando lugar a efectos semejantes a los de disulfiram, como calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o sofoco (reacción disulfirámica o tipo Antabus).

c) IM, ya que potencia los efectos anticoagulantes de warfarina y otros anticoagulantes orales cumarínicos, dando como resultado un incremento del tiempo de protrombina. La administración conjunta de metronidazol con fármacos que son inductores de los enzimas microsomales hepáticos, como fenitoína o fenobarbital, pueden acelerar la eliminación de metronidazol, reduciendo sus niveles plasmáticos.

P01AC04	Teclozán																	0
P01AR	Compuestos Del Arsénico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01AR01	ArstínoI																	0
P01AR02	Difetarsona																	0
P01AR03	Glicobiarsol																	0
P01AR53	Glicobiarsol, Combinaciones																	0
P01AX	Otros Agentes contra la Amebiasis y Otras	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01AX01	Quiniofón																	0
P01AX02	Emetina																	0
P01AX04	Fanquinona																	0
P01AX05	Mepacrina																	0
P01AX06	Atovacuona	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1,95
P01AX07	Trimetrexato	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3,32
P01AX08	Tenonitrozol																	0
P01AX09	Dihidroemetina																	0
P01AX10	Fumagilina																	0
P01AX11	Nitazoxanida																	0
P01AX52	Emetina, Combinaciones																	0
P01BA	Aminoquinolinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BA01	Cloroquina	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1,69

Figura 4.- Compuestos del arsénico, otros agentes contra la amebiasis y aminoquinolinas

- Atovacuona (naranja): tiene activado los factores:

a) AL, ya que la presencia de alimentos, especialmente de alimentos de alto contenido en grasa, incrementa al doble o al triple la biodisponibilidad del producto. Peligro de toxicidad.

b) EG, ya que no se ha obtenido experiencia clínica en el tratamiento con atovacuona en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, el uso en pacientes de edad avanzada debe estar estrechamente controlado.

c) PG, ya que la biodisponibilidad de la sustancia muestra una disminución relativa con dosis únicas superiores a 750 mg, y presenta una considerable variabilidad interindividual.

d) IM, ya que no se recomienda la administración concomitante con rifampicina o rifabutin, porque reduce las concentraciones plasmáticas de atovacuona aproximadamente un 50% y 34% respectivamente.

El tratamiento concomitante con metoclopramida se ha relacionado con una disminución significativa (en torno al 50%) de las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Debe darse otro tratamiento antiemético. Cuando se administra con efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados, se han observado disminuciones en las concentraciones de atovacuona hasta del 75%. Esta combinación debe evitarse siempre que sea posible.

El tratamiento concomitante con tetraciclinas se ha asociado con disminuciones en las concentraciones plasmáticas de atovacuona.

- Trimetrexato (rojo): tiene activado los factores:

a) EH, ya que pueden sufrir toxicidad hepática, controlar parámetros: SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina.

b) ER, ya que pueden sufrir toxicidad renal, controlar parámetros: creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre.

c) IM, ya que interacciona con agentes terapéuticos que inhiben o inducen los mecanismos hepáticos del citocromo P450, con medicamentos nefrotóxicos, y los que puedan modificar la unión a proteínas.

d) EM, ya que está contraindicado, es fetotóxico y teratógeno en animales.

e) EI, ya que está contraindicado en niños.

f) EG, ya que está contraindicado en ancianos.

- Cloroquina e hidroxicloroquina (rojos): tienen activados los siguientes factores:

a) EM, ya que atraviesa la barrera placentaria y puede provocar malformaciones fetales. Por este motivo, este fármaco está contraindicado durante todo el embarazo.

b) IM, ya que la administración concomitante con fenilbutazona: aumenta la probabilidad de aparición de dermatitis exfoliativa.

Probenecid: incrementa el riesgo de sensibilización.

La administración simultánea con corticoides: puede acentuar las miopatías y miocardiopatías.

c) EI, ya que la dosis diaria en los niños es de 2,5 mg de cloroquina base por kg de peso corporal.

P01BA02	Hidroxicloroquina	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1,69
P01BA03	Primaquina																0	
P01BA06	Amodiaquina																0	
P01BB	Biguanidas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BB01	Proguanil	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,42
P01BB02	Cicloguanil Embonato																0	
P01BB51	Proguanil, Combinaciones	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2,36
P01BC	Metanolquinolinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BC01	Quinina																0	
P01BC02	Mefloquina																0	
P01BD	Diaminopirimidinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BD01	Pirimetamina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
P01BD51	Pirimetamina, Combinaciones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
P01BE	Artemisinina y Derivados, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BE01	Artemisinina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,55
P01BE02	Artemetero	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,97
P01BE03	Artesunato																0	
P01BE04	Artemotilo																0	
P01BE05	Artenimol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,55
P01BF	Artemisinina y Derivados, Combinaciones	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P01BF01	Artemetero y Lumefantrina	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,97

Figura 5.- Biguanidas, metanolquinolinas, diaminopirimidinas, artemisinina y derivados

- Proguanil (amarillo): tiene activado es factor SP, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de proguanil para profilaxis del paludismo en pacientes que pesen menos de 40 kg de peso o en el tratamiento del paludismo en pacientes pediátricos con un peso inferior a 11 kg.

- Proguanil y Combinaciones (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) AL, ya que la dosis diaria deberá ser ingerida con alimentos o con una bebida láctea (para asegurar la máxima absorción) a la misma hora del día.

b) SP, ya que no está recomendado en la profilaxis del paludismo en aquellas personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg.

c) IM, ya que la parasitemia debe ser estrechamente controlada en pacientes que reciban simultáneamente tetraciclina.

Siempre que sea posible se debe evitar la administración concomitante de atovacuona/proguanil y efavirenz o inhibidores de le proteasa potenciados.

Se debe evitar la administración concomitante de atovacuona/proguanil y rifampicina o rifabutin.

No se recomienda el uso concomitante de metoclopramida. Se debe administrar otro tratamiento antiemético.

Se aconseja tener precaución al iniciar o suspender la profilaxis o tratamiento de la malaria con atovacuona/proguanil en pacientes en tratamiento continuo con warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos.

d) PG, el hidrocloreuro de proguanil es metabolizado parcialmente, por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 polimórfico principalmente, con una excreción urinaria del producto sin modificar menor del 40%.

e) EG, ya que hay que ajustar dosis en ancianos.

- Artemisinina (naranja): tiene activado el factor IM, ya que interacciona con los medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

- Artemetero y artemetero y lumefantrina (naranjas): tienen activados los siguientes factores:

a) AL, ya que para aumentar la absorción debe administrarse con alimentos o con leche.

b) IM, ya interacciona con fármacos que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos).

P01BF02	Artesunato y Mefloquina																		0
P01BF03	Artesunato y Amodiaquina																		0
P01BF04	Artesunato, Sulfametopirazina y Pirimetamina																		0
P01BF05	Arteminol y Piperquina																		0
P01BF06	Artesunato y Pironaridina																		0
P01BX	Otros Antipalúdicos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01BX01	Halofantrina																		0
ANIASIS Y OTRAS TRIPANOSOMIASIS																			
P01CA	Derivados Del Nitroimidazol	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01CA02	Benznidazol																		0
P01CB	Compuestos Antimoniales	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01CB01	Meglumina, Antimoniato de	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3,0
P01CB02	Estibogluconato de Sodio																		0
P01CC	Derivados Del Nitrofurano	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01CC01	Nifurtimox																		0
P01CC02	Nitrofuraf	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6
P01CD	Compuestos Del Arsénico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01CD01	Melarsoprol																		0
P01CD02	Acetarsol																		0
P01CX	Otros Agentes contra la Leishmaniasis	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P01CX01	Pentamidina, Isetionato de	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2,7

Figura 6.- Compuestos antimoniales, derivados del nitrofurano y otros agentes contra la leishmaniosis

- Arteminol (naranja): tiene activado el factor IM, ya que interacciona con los fármacos que prolongan el intervalo QTc.

- Antimoniato de meglumina (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) ER, ya que está contraindicado en enfermos renales debido al antimonio.

- b) EH, ya que está contraindicado en enfermos hepáticos debido al antimonio.
 - c) EG, ya que debe ser tomado con precaución en ancianos.
 - d) MA, ya que sólo se administra por vía intramuscular.
 - e) IM, ya que se debe evitar la administración concomitante de medicamentos con efectos cardiotóxicos.
- Nitrofurales (naranja): tiene activados los siguientes factores:
- a) ER, ya que debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción renal.
 - b) EI, ya que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de nitrofurales en niños.
 - c) EG, ya que los pacientes ancianos pueden tener probablemente un deterioro de la función renal relacionado con la edad, lo cual puede requerir un ajuste de la dosis de nitrofurales.
- Isetionato de pentamidina (rojo): tiene activados los siguientes factores:
- a) EM, ya que no existen evidencias acerca de la seguridad del uso de la pentamidina isetionato en la mujer embarazada.
 - b) MA, ya que se administra solamente en inyección intramuscular profunda o en perfusión intravenosa lenta.
 - c) ER, ya que se debe usar con especial precaución en enfermos con disfunción renal.
 - d) EH, ya que se debe usar con especial precaución en enfermos con disfunción hepática.
 - e) IM, ya que está contraindicada la administración concomitante de pentamidina isetionato con agentes que prolongan el intervalo QT.

P01CX02	Suramina Sódica																		0
P01CX03	Eflornitina	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,54
P02BA	Derivados de la Quinolina y Sustancias Relaciona	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P02BA01	Prazicuantel																		0
P02BA02	Oxamniquina																		0
P02BB	Compuestos Organofosforados	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P02BB01	Metrifonato																		0
P02BX	Otros Agentes Antitremátodos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P02BX01	Bitionol																		0
P02BX02	Niridazol																		0
P02BX03	Estibofeno																		0
P02BX04	Triclabendazol																		0
P02CA	Derivados Del Benzimidazol	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL		
P02CA01	Mebendazol	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	2,97	
P02CA02	Tiabendazol																		0
P02CA03	Albendazol	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	3,02	
P02CA04	Ciclobendazol																		0
P02CA05	Flubendazol																		0
P02CA06	Fenbendazol																		0

Figura 7.- Derivados del benzimidazol

- Eflornitina (amarillo): tiene activado el factor de EI, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles para apoyar el uso en este grupo de edad.

- Mebendazol (naranja): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que no se recomienda utilizar en el tratamiento de niños menores de 2 años.

b) EG, ya que en pacientes con edad avanzada no hay datos disponibles.

c) IM, ya que se debe evitar el uso concomitante de mebendazol y metronidazol.

Si este medicamento se administra conjuntamente con cimetidina se debe ajustar la dosis de mebendazol.

d) AL, ya que la biodisponibilidad de mebendazol se ve ligeramente aumentada cuando se administra junto con comidas con un alto contenido en grasas.

e) FQ, ya que es poco soluble y poco permeable.

- Albendazol (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que existe experiencia limitada con el uso de albendazol en niños menores de 6 años.

b) EM, ya que no se debe administrar albendazol durante el embarazo o en mujeres que se crea que puedan estar embarazadas.

c) IM, ya que se ha observado que cimetidina, prazicuantel y dexametasona aumentan los niveles plasmáticos del metabolito activo de albendazol.

d) AL, ya que el efecto farmacológico sistémico de albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas, que aumenta aproximadamente 5 veces la absorción.

e) SP, ya que la dosis es dependiente del peso del paciente.

f) FQ, ya que es poco soluble y poco permeable.

P02CA51	Mebendazol, Combinaciones																	0
P02CB	Piperazina y Derivados	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02CB01	Piperazina																	0
P02CB02	Dietilcarbamazina																	0
P02CC	Derivados de la Tetrahidropirimidina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02CC01	Pirantel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0,48
P02CC02	Oxantel																	0
P02CE	Derivados Del Imidazotiazol	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02CE01	Levamisol																	0
P02CF	Avermectinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02CF01	Ivermectina	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,54
P02CX	Otros Antinemátodos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02CX01	Pirvinio																	0
P02CX02	Befenio																	0
P02DA	Derivados Del Ácido Salicílico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02DA01	Niclosamida																	0
P02DX	Otros Anticéstodos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P02DX01	Desaspidina																	0
P02DX02	Diclorofeno																	0

Figura 8.- Derivados de la tetrahidropirimidina y avermectinas

- Pirantel (naranja): tiene activado el factor FQ, ya que es poco soluble y poco permeable.

- Ivermectina (amarillo): tiene activado el factor EI, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

P03AA	Productos Que Contienen Azufre	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03AA01	Dixantogeno																0	
P03AA02	Polisulfato de Potasio																0	
P03AA03	Mesulfeno																0	
P03AA04	Disulfiram	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,23
P03AA05	Tiram																0	
P03AA54	Disulfiram, Combinaciones con																0	
P03AB	Productos Que Contienen Cloro	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03AB01	Clofenotano																0	
P03AB02	Lindano																0	
P03AB51	Clofenotano, Combinaciones																0	
P03AC	Piretrinas, Incl. Compuestos Sintéticos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03AC01	Piretro																0	
P03AC02	Bioaletrina																0	
P03AC03	Fenotrina																0	
P03AC04	Permetrina	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,54
P03AC51	Piretro, Combinaciones																0	
P03AC52	Bioaletrina, Combinaciones																0	
P03AC53	Fenotrina, Combinaciones																0	
P03AC54	Permetrina, Combinaciones																0	

Figura 9.- Productos que contienen azufre y piretrinas

P03AX	Otros Ectoparasiticidas, Incl. Escabicidas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03AX01	Benzoato de Bencilo																0	
P03AX02	Oleinato de Cobre																0	
P03AX03	Malatión																0	
P03AX04	Cuasía																0	
P03AX05	Dimeticona	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
P03BA	Piretrinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03BA01	Ciflutrina																0	
P03BA02	Cipermetrina																0	
P03BA03	Decametrina																0	
P03BA04	Tetrametrina																0	
P03BX	Otros Insecticidas y Repelentes	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
P03BX01	Dietiltoluamida																0	
P03BX02	Dimetilftalato																0	
P03BX03	Dibutilftalato																0	
P03BX04	Dibutilsuccinato																0	
P03BX05	Dimetilcarbato																0	
P03BX06	Etohexadiol																0	
		12	6	0	4	3	5	5	6	6	2	2	15	0	3	0	0	
		0,43	0,21	0,00	0,14	0,11	0,18	0,18	0,21	0,21	0,07	0,07	0,54	0,00	0,11	0,00	0,00	

Figura 10.- Otros ectoparasiticidas

- Disulfiram (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que no se dispone de datos por lo que no existe recomendación de uso en población pediátrica.

b) BA, ya que no se debe administrar hasta que el paciente se haya abstenido de tomar alcohol al menos 24 h antes, pues puede producir reacciones graves como depresión respiratoria, colapso cardiovascular, arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva aguda, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso muerte.

c) ER, ya que está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

d) EH, ya que está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

e) IM, ya que aumenta la concentración plasmática y toxicidad de fármacos como propilenglicol, hidantoína, anticoagulantes, metronidazol.

f) EM, ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

- Permetrina (amarilla): tiene activado el factor EI, ya que no se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 2 meses.

Como ya se ha comentado, muchos fármacos no están comercializados en España, por lo que no los hemos analizado. A estos le hemos puesto un 0 el GL. Corresponden a las casillas en blanco.

No hay ningún fármaco con “Riesgo Global”, ya que ninguno tiene activado los factores PG, ER, EH y FQ a la vez, en cuyo caso requerirían un especial control terapéutico.

Los índices de tendencia a la variabilidad de cada fármaco se recogen en la siguiente tabla:

Clioquinol: 0,54	Proguanil: 0,42	Nitrofurazol: 1,61
Clorquinaldol: 0,00	Proguanil y comb: 2,36	Isetionato de pentamidina: 2,75
Clioquinol y comb: 0,54	Pirimetamina: 0,00	Eflomitina: 0,54
Metronidazol: 1,54	Pirimetamina y comb: 0,00	Mebendazol: 2,97
Tinidazol: 0,00	Artemisinina: 0,55	Albendazol: 3,02
Atovacuona: 1,95	Artemetero: 0,97	Pirantel: 0,48
Trimetrexato: 3,32	Artenimol: 0,55	Ivermectina: 0,54
Cloroquina: 1,69	Artemetero y lumefantrina: 0,97	Disulfiram: 3,23
Hidroxicloroquina: 1,69	Antimoniato de meglumida: 3,09	Permetrina: 0,54
Dimeticona: 0,00		

Tabla 3.- Índices de tendencia a la variabilidad de antiparasitarios

Vemos que los más propensos a la modificación de la respuesta son trimetrexato, antimoniato de meglumida, albendazol y disulfiram.

3.4.2. Análisis por factores

Una vez realizado un estudio por filas, vamos a hacer otro por columnas, es decir, vamos a analizar los factores de manera general, sin atender al fármaco en concreto, clasificándolos por los mismos colores que habíamos usado para la clasificación por filas.

En este análisis lo que haremos será sumar todos los “1” de cada uno de los factores activados en los fármacos y, de este modo, cuantificaremos la relevancia de cada factor dentro del grupo que nos ocupa (grupo P). Seguidamente realizaremos el promedio de los mismos. Estos son los valores resultantes (sumatorio y promedio, respectivamente):

EI: 12 (0,43)	ER: 5 (0,18)	MA: 2 (0,07)
EG: 6 (0,21)	EH: 5 (0,18)	IM: 15 (0,54)
SX: 0 (0,00)	EM: 6 (0,21)	IA: 0 (0,00)
SP: 4 (0,14)	AL: 6 (0,21)	FQ: 3 (0,11)
PG: 3 (0,11)	BA: 2 (0,07)	RC: 3 (0,00)

Tabla 4.- Sumatorio y promedio de factores en antiparasitarios

Observamos que el factor que más se activa en los antiparasitarios es el de IM, con 15 activaciones de los 28 fármacos de este grupo comercializados en España, resultando un promedio de 0,54, lo que quiere decir que más de la mitad de los antiparasitarios tienen interacciones medicamentosas relevantes. A este parámetro le adjudicaremos el color rojo. Le siguen EI, EG, EM y AL, por lo que hay que tener especial atención en pacientes en edad infantil, ancianos y embarazadas, y cuidado con la administración con/sin alimento. El será naranja y EG, EM y AL irán en amarillo.

3.5. Subgrupo D05

Este subgrupo se encuentra dentro del grupo D, que corresponde a los fármacos dermatológicos. El subgrupo D05 engloba los antipsoriásicos para uso tópico y para uso sistémico.

3.5.1. Análisis por fármacos

- Calcipotriol (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que no existe experiencia de empleo en niños.

	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05AC Derivados Del Antraceno																	
D05AC01 Ditrangol																	0
D05AC51 Ditrangol, Combinaciones																	0
D05AD Psoralenos para Uso Tópico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05AD01 Trioxisaleno																	0
D05AD02 Metoxisaleno																	0
D05AX Otros Antipsoriáticos para Uso Tópico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05AX01 Ácido Fumárico																	0
D05AX02 Calcipotriol	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,66
D05AX03 Calcitriol	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2,13
D05AX04 Tacalcitol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,49
D05AX05 Tazaroteno	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2,15
D05AX52 Calcipotriol, Combinaciones	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2,15
VICO																	
D05BA Psoralenos para Uso Sistémico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05BA01 Trioxisaleno																	0
D05BA02 Metoxisaleno																	0
D05BA03 Bergapteno																	0
D05BB Retinoides para el Tratamiento de la Psoriasis	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05BB01 Etretinato																	0
D05BB02 Acitretina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	4,17
D05BX Otros Antipsoriáticos para Uso Sistémico	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
D05BX51 Ácido Fumárico, Derivados Del, Combinaciones																	0
	5	0	0	0	1	4	5	1	0	1	3	2	1	1	0	0	
	0,83	0	0	0	0,17	0,67	0,83	0,17	0	0,17	0,5	0,33	0,17	0,17	0	0	

Figura 11.- Otros antipsoriáticos para uso tópico y retinoides para el tratamiento de la psoriasis

b) ER, ya que está contraindicado en enfermedad renal grave.

c) EH, ya que está contraindicado en enfermedad hepática grave.

- Calcitriol (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que no se tiene experiencia sobre el uso en niños.

b) ER, ya que está contraindicado en enfermedad renal.

c) EH, ya que está contraindicado en enfermedad hepática

d) FQ, ya que es poco soluble y poco permeable.

- Tacalcitol (amarillo): tiene activado el factor de MA, ya que la luz UV puede degradarlo, administrar por la noche.

- Tazaroteno (naranja): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

b) MA, ya que se debe aplicar una fina película de gel, una vez al día (por la noche). La aplicación no deberá sobrepasar el 10% de la superficie corporal.

c) IM, ya que deberán evitarse las terapias concomitantes con medicamentos y cosméticos que causen irritación o tengan un acusado efecto deshidratante.

d) EH, ya que está contraindicado en enfermedad hepática.

- Calcipotriol y Combinaciones (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) ER, ya que no se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave.

b) EH, ya que no se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con trastornos hepáticos graves.

c) EI, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

d) MA, ya que durante el tratamiento se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial.

- Acitretina (rojo): tiene activado los siguientes factores:

a) EI, ya que se han notificado casos de cambios óseos en niños incluyendo cierre epifisario prematuro.

b) EM, ya que tiene riesgo teratogénico.

c) ER, ya que está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

d) EH, ya que está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

e) BA, ya que la evidencia clínica ha demostrado que el etretinato puede formarse con la ingestión concomitante de acitretina y alcohol. La acitretina es el metabolito del etretinato, y este último tiene una vida media superior a la acitretina.

f) PG, ya que la biodisponibilidad de una dosis única es de aproximadamente un 60%, pero la variabilidad entre pacientes es considerable (36 - 95%).

g) IM, ya que no se debe administrar con tetraciclina porque los dos fármacos aumentan la presión intracraneal. Está contraindicada la administración concomitante de metotrexato o vitamina A y otros retinoides con acitretina.

Al igual que en los antiparasitarios, los que no están comercializados en España tienen 0 el GL.

Tampoco hay ningún antipsoriásico con "Riesgo Global".

Los índices de tendencia a la variabilidad son los siguientes:

Calcipotriol: 1,66	Tacalcitol: 0,49	Calcipotriol y Comb: 2,15
Calcitriol: 2,13	Tazaroteno: 2,15	Acitretina: 4,17

Tabla 5.- Índices de tendencia a la variabilidad de antipsoriásicos

Vemos que los más propensos a la modificación de la respuesta son la acitretina, tazaroteno y calcipotriol y combinaciones.

3.5.2. Análisis por factores

Por columnas (valores del sumatorio y promedio de los factores, respectivamente)

EI: 5 (0,83)	ER: 4 (0,67)	MA: 3 (0,5)
EG: 0 (0,00)	EH: 5 (0,83)	IM: 2 (0,33)
SX: 0 (0,00)	EM: 1 (0,17)	IA: 1 (0,17)
SP: 0 (0,00)	AL: 0 (0,00)	FQ: 1 (0,17)
PG: 1 (0,17)	BA: 1 (0,17)	RC: 0 (0,00)

Tabla 6.- Sumatorio y promedio en factores de antipsoriásicos

Observamos que los factores que más se activan en los antipsoriásicos son los de EI y EH, con 5 activaciones cada uno, de los 6 fármacos de este subgrupo comercializados en España, resultando un promedio de 0,83, lo que quiere decir que en casi todos los antipsoriásicos hay que tener especial cuidado con los niños y los enfermos hepáticos. A estos parámetros le adjudicaremos el color rojo. Le sigue ER y MA, que también serán rojos. IM naranja. PG, EM, BA, IA, FQ irán en amarillo.

EI: (0,43) 0.83	ER: (0,18) 0.67	MA: (0,07) 0.50
EG: (0,21) 0,00	EH: (0,18) 0.83	IM: (0,54) 0.33
SX: (0,00) 0.00	EM: (0,21) 0.17	IA: (0,00) 0.17
SP: (0,14) 0.00	AL: (0,21) 0.00	FQ: (0,11) 0.17
PG: (0,11) 0.17	BA: (0,07) 0.17	RC: (0,00) 0.00

Tabla 7.- Comparación de promedios de factores en antiparasitarios y antipsoriásicos

Si comparamos los fármacos antiparasitarios con los antipsoriásicos, de acuerdo con los resultados de la tabla, podemos decir que los factores donde se diferencian significativamente los dos grupos son en ER, EH y MA. En los demás factores la diferencia no es muy relevante.

4. CONCLUSIONES

Para dar respuesta a los objetivos planteados, en el presente Trabajo Fin de Grado se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Tras realizar una revisión bibliográfica acerca de las “fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos”, se han confirmado las 15, que ya previamente habían sido identificadas, que pueden contribuir en gran medida a conseguir un tratamiento farmacológico efectivo, seguro, estable y con el mayor beneficio posible para el paciente.
2. Cada fármaco se identifica con un número de 15 dígitos proveniente de la aplicación de un código binario de cada una de las fuentes de variabilidad y se han clasificado por colores según su índice de tendencia a la variabilidad y la importancia de los factores que tuvieran activados (por filas). También se han clasificado los factores según el número de veces que se activan en cada grupo de fármacos (por columnas).
3. Análisis por fármacos (por filas):
Grupo P: disulfiram, albendazol, antimonio de meglumida, isetionato de pentamidina, proguanil y combinaciones, hidroxiclороquina, trimetrexato, cloroquina los hemos codificado en rojo porque presentan riesgo crítico importante, ya que tienen activado alguno de los siguientes factores: EM, EH+ER, IM importante. Clorquinadol, tinidazol, pirimetamina, pirimetamina y combinaciones, dimeticona en verde porque no presentan incidencia relevante.
Grupo D: Calcipotriol, calcitriol, calcipotriol y combinaciones y acitretina en rojo. No hay ningún fármaco sin avisos en este grupo (no hay ninguna codificación en verde).
4. Análisis por factores (por columnas):
Grupo P: el factor que más repeticiones ha tenido ha sido IM, con lo que habrá que tener especial cuidado con las interacciones medicamentosas en este grupo de fármacos.
Grupo D: los factores que más repeticiones han tenido han sido EI, ER, EH y MA, con lo que habrá que tener especial cuidado con los niños, los enfermos renales y hepáticos y el modo de administración en este grupo de fármacos.

El sexo, los ritmos circadianos, el sobrepeso y las interacciones con alimentos afectan muy poco o nada a la modificación de la respuesta.

5. Hemos comprobado que en los grupos de fármacos que nos ocupan no existe ninguno de especial seguimiento fármaco-terapéutico.
6. Esta identificación, que se ha iniciado para los grupos P y D05 de la clasificación ATC, nos permite seguir avanzando en lo que será una nueva propuesta de clasificación de los fármacos, que facilitará tanto la labor de dispensación del farmacéutico como la correcta utilización de los medicamentos por parte del paciente.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Alonso ME, López M, Guerrero JL, Jung H, Familiar IM, Corona T. Farmacogenómica. Rev. Neurología. 2004; 39(11): 1064-1071.
- Ortiz L, Roberto N. Farmacogenómica en la práctica clínica. Revista Médica Clínica Las Condes. 2012; 23(5): 616-621.
- 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. Cienc. Quím. Farm. 2008; 37(1): 18-32.
- Basterra Gabarró M. Cumplimiento terapéutico. Pharmaceutical Care España 1999; 1: 97-106.
- Belloso WH, Redal MA. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. Medicina (B. Aires). 2010; 70(3): 265-274.
- Cabrerizo S, Docampo P. Alcohol y mezcla de fármacos: modalidad de abuso frecuente. Arch. Argent. Pediatr. (Buenos Aires). 2010; 108(5): 57-74.
- Gallego M, Delgado L, Campos M, Lorenzo A, Tutau F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. Farm. Hosp. 2014; 38(4): 364-378.
- García A. Intercon: manual de prescripción racional de fármacos. Editores Médicos S.A. EDIMSA, Madrid, 2014.
- Gil V, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; Du Pont Pharma: 1995. pp. 299-313.
- González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Factores que afectan a la respuesta de los medicamentos.

- En: Fundamentos de la terapia medicamentosa. Madrid: BGA Asesores; 2010. pp. 87-129.
- Hurtado L. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos: Grupos terapéuticos A-J. Trabajo Fin de Grado: Universidad de Sevilla; 2015.
 - Juárez-Olguín H, Sandoval-Ramírez E, Guillén-Pérez A. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. Acta Pediatr Mex. 2009; 30(1): 23-30.
 - McNamara P, Alcorn J. Proteína que Ata Predicciones en Infantes. AAPS Pharm. Sci. 2002; 4: 1-8.
 - Morales-Olivas F, Estaño L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Medicina Clínica. 2006; 127(7): 269-275.
 - Orozco, R. Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). Revista Médica Clínica Las Condes. 2010; 21(5): 779–789.
 - Perdices E, Martín-Ocaña F, Lucena M, Andrade R. Factores de riesgo y mecanismos de toxicidad hepática. Daño hepático inducido por medicamentos y tóxicos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2012; 11(10): 573-580.
 - Pérez A. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta los medicamentos: Grupos terapéuticos L-V. Trabajo Fin de Grado: Universidad de Sevilla; 2015.
 - Rodríguez MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten. Primaria. 2008; 40(8): 413-417.
 - San Miguel MT, Vargas E, Martínez A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An. R. Acad. Nac. Farm. 2004; 70: 147-179.
 - Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. Arch. Med. Interna. 2010; 32(4): 65-69.
 - Vila JL (Editor). Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas vol. I. Madrid: Síntesis; 2008.
 - Villanueva LA. El embarazo desde una perspectiva farmacológica. Rev. Hosp. Gral. Dr. M. Gea González. 2001; 4(1-2): 32-38.