



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Una nueva clasificación en función de las fuentes
de variabilidad en la respuesta a grupos
terapéuticos: N05 Psicolépticos

María Luisa Muriel Torres

Sevilla, junio de 2018



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: N05 Psicolépticos

ALUMNA: María Luisa Muriel Torres

FECHA: junio de 2018

DEPARTAMENTO: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

TUTOR: Dr. Antonio María Rabasco Álvarez

TIPO DE PROYECTO: Experimental

ÍNDICE:

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	3
1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	3
1.2. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS	6
<u>1.2.1. Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente y con la administración</u>	6
1.2.1.1. Genética	6
1.2.1.2. Factores fisiológicos	7
a) <u>Edad pediátrica</u>	7
b) <u>Edad geriátrica</u>	7
c) <u>Sexo</u>	8
d) <u>Peso corporal</u>	9
e) <u>Embarazo</u>	9
1.2.1.3. Factores patológicos	10
a) <u>Insuficiencia renal</u>	10
b) <u>Insuficiencia hepática</u>	10
1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento	11
1.2.1.5. Interacción con el alcohol	12
1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico	13
<u>1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos</u>	13
<u>1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración</u>	14
<u>1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco</u>	15
<u>1.2.5. Concurrencia de fuentes de variabilidad que van a denominar a un medicamento de especial control terapéutico</u>	16
1.3. OBJETIVOS	17
2. <u>METODOLOGÍA</u>	17
3. <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	18
3.1. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD	18
3.2. SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD	18
3.3. PANEL DE EXPERTOS	20
3.4. GRUPO N05	21
<u>3.4.1. Análisis por fármacos</u>	21
<u>3.4.2. Análisis por factores</u>	29
4. <u>CONCLUSIONES</u>	33
5. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	34

RESUMEN:

Los profesionales sanitarios tienen como misión garantizar que los pacientes adoptarán su tratamiento de forma adecuada en función de la dosis correcta, durante un tiempo preciso y al mínimo coste posible, y para conseguir este objetivo deberán poseer un conocimiento extenso de la Farmacología.

Aún así, la respuesta terapéutica es muy heterogénea debido a numerosos factores que se describen en la Memoria. Se pueden modificar tanto la efectividad como la manifestación de efectos secundarios. Esta variabilidad de la que hablamos se incluye en el proceso del uso adecuado de los medicamentos, aunque sus consecuencias pueden ocasionar un peligro considerable, destacando principalmente los fármacos de estrecho margen terapéutico. Este factor también puede limitar el uso de algunos tratamientos farmacológicos. Sería preferible conseguir que la variabilidad de respuesta fuera la mínima posible, lo que nos permitiría que la prescripción de las terapias siempre fuese predecible.

La adecuada selección del medicamento constituye la primera fuente de variabilidad a tener en cuenta.

Además, existen caracteres que afectan a la variedad de resultados obtenidos, sin tener que ver con la variabilidad de la respuesta farmacológica, como son: la formulación de la receta médica, el proceso de dispensación, el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y las existencias del producto en las oficinas de farmacia.

Podemos destacar otro aspecto que influye en que el resultado al administrar un fármaco en la población no sea homogéneo y, nos referimos a la desigualdad de la secuencia de uniones con transportadores específicos y con enzimas biotransformadoras en los seres humanos. Este aspecto supone la aparición de modificaciones en la respuesta, lo que se asumía hasta el día de hoy, pero que actualmente intenta solucionar lo que se conoce como medicina “personalizada”.

En este trabajo fin de grado se describen las fuentes de variabilidad que nos van a permitir realizar una clasificación de los medicamentos en función de su respuesta a los mismos.

Palabras clave:

Respuesta terapéutica, variabilidad, farmacocinética, farmacodinamia, medicina personalizada.

1. INTRODUCCIÓN

Un medicamento es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico. En la mayoría de los casos, la respuesta terapéutica esperada debería ser homogénea, sin embargo, la realidad es diferente puesto que hay muchos factores que influyen en la respuesta obtenida al administrar el fármaco en un paciente concreto.

En la antigüedad, lo que hoy conocemos como Tecnología Farmacéutica, era considerado como un arte, aquel que consistía en la preparación y formulación de medicamentos. En la actualidad es una ciencia basada en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo. El objetivo es elaborar preparados farmacéuticos eficaces, seguros, estables y coste-efectivos. 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).

Pueden ocurrir situaciones anómalas tras la administración del medicamento que, resumiendo, pueden conducirnos a dos escenarios clínicos: la manifestación de efectos tóxicos en el paciente debidos a características del medicamento administrado; o la omisión, evidente o no, de efecto terapéutico.

1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Es necesario disponer de un único sistema internacional de clasificación de medicamentos para poder comparar las características de los medicamentos entre diferentes países y además, poder garantizar la calidad de los mismos.

Desde el desarrollo de los primeros estudios de utilización de medicamentos se manifestó la necesidad de establecer una clasificación de medicamentos que fuera aceptada internacionalmente.

Los medicamentos pueden ser clasificados basándose en diferentes criterios:

- Por su origen: pueden ser de origen natural o de síntesis.

- Según su modo de acción: los que tratan la etiología de la enfermedad, los que alivian los síntomas, los que compensan la deficiencia de un nutriente esencial por razones de dieta o desórdenes fisiológicos.
- Por su estructura química: Antibióticos β -lactámicos.
- Por el sistema sobre el que actúan: Sobre el Sistema Nervioso Central, sobre funciones endocrinas, agentes quimioterápicos,...

La clasificación utilizada por la *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHRA) y por el *International Pharmaceutical Market Research Group* (IPMRG) es la oficial en muchos países europeos y en Estados Unidos y es también la utilizada por IMS (*Intercontinental Marketing Services*) para estudios de mercado.

Según este método, los medicamentos se organizan en 14 grupos principales, designados por una letra, dependiendo del sistema u órgano sobre el que actúen mayoritariamente. A su vez, cada uno de estos 14 grupos principales se dividen en subgrupos, designados con dígitos numéricos.

Existen medicamentos que contienen dos ó más principios activos; en estos casos, se clasifican según su acción principal. Esto constituye una de las limitaciones de este tipo de clasificación, encontrándonos así con dos restricciones importantes en este método:

1. Dificultad en la clasificación de fármacos que contienen más de un principio activo.
2. Dificultad en la clasificación de un mismo fármaco que tiene indicaciones muy diversas, con una idéntica presentación y vía de administración.

Ante estas dificultades, se desarrolló el Sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC). Esta iniciativa se desarrolló en 1976 por el *Nordic Council on Medicines*. Éste es el sistema recomendado por el *Drug Utilization Research Group* (DURG) de la OMS para los estudios de utilización de medicamentos.

Los fármacos se clasifican según su indicación principal. Inicialmente solo se aceptaba un código por cada principio activo, pero con el fin de mejorar una de las limitaciones del método anterior, actualmente, se consiente que a un mismo principio activo le corresponda más de un código ATC. Esto se permite en el caso de que un principio activo concreto sea empleado en diversas indicaciones terapéuticas o en formas farmacéuticas diferentes.

La clasificación ATC consiste en un código alfa-numérico asignado a cada fármaco según su grupo farmacológico, función fisiológica y estructura química. Son 14 grupos anatómicos generales, divididos en subgrupos terapéuticos. Los 14 grupos principales que constituyen esta

clasificación de medicamentos 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 hormonas sexuales.
- J: Antiinfecciosos por vía general.
- L: Terapia antineoplásica.
- M: Aparato musculoesquelético.
- N: Sistema Nervioso Central.
- P: Parasitología.
- R: Aparato Respiratorio.
- S: Órganos de los sentidos.
- V: Varios.

Cada uno de estos grupos se divide en subgrupos terapéuticos. Así, como ejemplo, utilizaremos el grupo terapéutico objeto de nuestro trabajo. Se trata del grupo N, Sistema Nervioso Central.

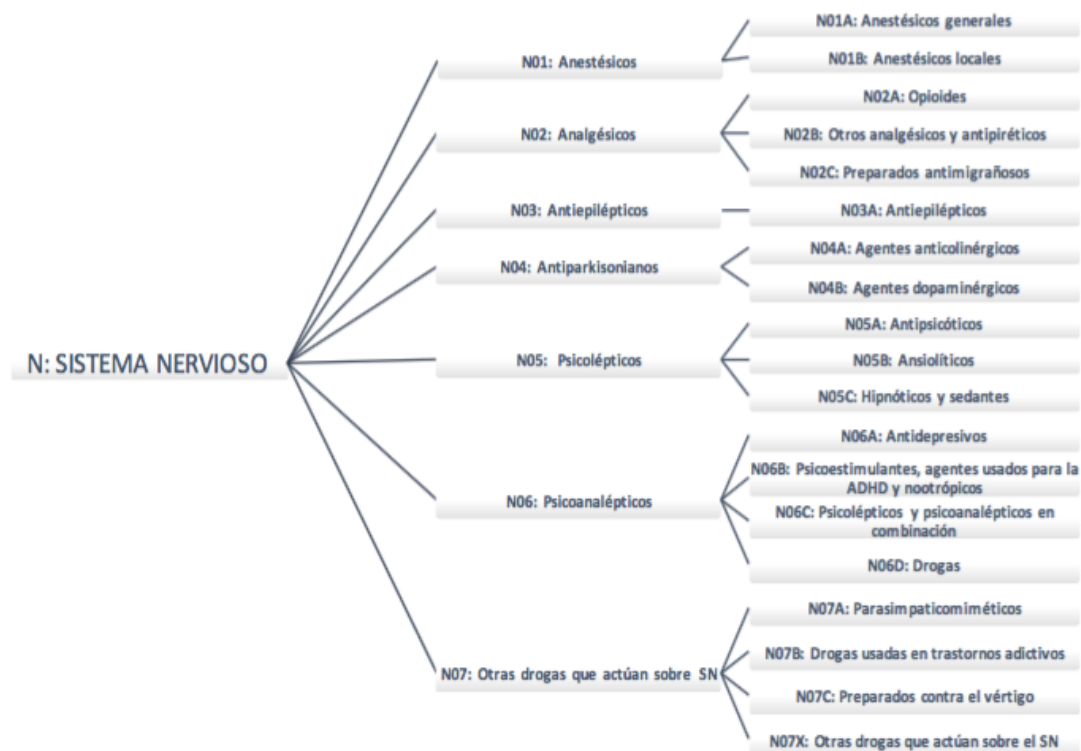


Figura 1.- Clasificación ATC de los medicamentos. Grupo N.

1.2. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

Desafortunadamente, hay un sinnúmero de situaciones en las cuales la respuesta que esperamos que se produzca al administrar un medicamento no es la que obtenemos, sino que se ve modificada incluso cuando se utilice la misma dosis en distintas especies. Cabe recordar que no existen dos personas exactamente iguales, por lo que cada fármaco provocará una respuesta en cada individuo que se le administre la misma dosis.

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

1.2.1.1. Genética

La variación en el genoma humano es uno de los factores que más afecta a la variabilidad en la respuesta de los medicamentos.

La Farmacogenética es la ciencia que intenta llegar a entender como varía la respuesta farmacológica en cada paciente que se le administre un fármaco determinado, según el genotipo de la persona. Es decir, estudia las respuestas obtenidas ante la administración de un mismo fármaco en diferentes personas, en función de sus alteraciones genéticas.

Su objetivo principal es la prevención de la toxicidad y/o fracaso terapéutico (ausencia de efecto farmacológico) tras la administración de un medicamento a una determinada persona.

La sospecha de que la herencia intervenía en la respuesta a fármacos vino a raíz de la existencia de reacciones farmacológicas inesperadas en individuos y en familiares. Por esto, se llegó a la conclusión de que existía un patrón hereditario en la respuesta farmacológica. Fue en 1959 cuando se empezó a usar por primera vez el término de "Farmacogenética", de la mano de Friedrich Vogel. Se desarrolló una investigación sobre la administración de fármacos en gemelos idénticos y no idénticos, en la que Vesell et al. (1975) concluyeron que es más parecido el metabolismo de algunos fármacos en gemelos idénticos que en gemelos no idénticos. Por lo tanto, a partir de aquí, cobró mucha importancia la influencia de la genética en la variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

A partir de aquí, se desarrolló el término de medicina personalizada, que consiste en la administración a cada individuo del medicamento adecuado para la patología que padece, a las dosis también adecuadas para garantizar la eficacia y seguridad del mismo, y en el horario prefijado.

En este ámbito intervienen enzimas que metabolizan los fármacos, así como proteínas transportadoras de fármacos y receptores o dianas terapéuticas. Estos factores que intervienen

en la respuesta farmacológica están controlados por aspectos genéticos. Debido al polimorfismo genético existente, todos estos condicionantes de la respuesta farmacológica varía de un individuo a otro. Aquí encontramos la clave para explicar las diferencias en cuanto al efecto y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso administrado en un grupo heterogéneo de individuos.

1.2.1.2. Factores fisiológicos

a) Edad pediátrica:

Las características fisiológicas, anatómicas y bioquímicas de un organismo vivo varían ampliamente en función de la edad del individuo, desde el recién nacido hasta el anciano.

La evolución de un individuo a lo largo de su vida influye notablemente en la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos.

En el recién nacido, el pH gástrico es más alto porque cuentan con menor secreción ácida gástrica. La permeabilidad intestinal está aumentada por lo que la absorción intestinal es mayor. Se observa un retraso en el vaciamiento gástrico. La flora intestinal está ausente en neonatos, presentan mayor absorción percutánea y por la conjuntiva por lo que todas las barreras son más accesibles en el bebé que en los adultos, lo que supone que la absorción siempre va a ser mayor por cualquiera de las vías.

El recién nacido no cuenta con las proteínas plasmáticas transportadoras necesarias, además sus tejidos y órganos contienen mayor proporción de agua y lípidos, por lo que aumenta el volumen de distribución de fármacos lipófilos. Este apunte es muy importante en la administración de fármacos liposolubles puesto que pueden derivar en toxicidad al depositarse en el tejido graso. La barrera hematoencefálica también es más permeable que en el adulto porque el encéfalo es de mayor tamaño en proporción con el resto del cuerpo.

La mayoría de los fármacos sufren biotransformación en el hígado. En los neonatos aún no se han desarrollado mecanismos metabólicos incluso podemos encontrar desacoples metabólicos. Por esta razón, hay que controlar la administración de fármacos en esta edad, porque no tienen capacidad de depuración y se pueden acumular, produciendo una situación tóxica en fármacos con vidas medias de eliminación tardías.

Respecto a la excreción renal en recién nacidos también observamos que es menor. La filtración glomerular y secreción tubular está disminuida.

b) Edad geriátrica:

Los ancianos se ven afectados por diversas situaciones fisiológicas que alteran el perfil

farmacocinético/farmacodinámico de fármacos ocasionando una modificación la respuesta terapéutica.

En esta etapa de la vida humana, el pH del jugo gástrico se ve incrementado, se sufre una disminución de la motilidad intestinal y por lo tanto un retraso de la evacuación, se produce atrofia de la mucosa y disminución de la superficie de absorción. Por todo esto, son más frecuentes los síndromes de malabsorción y pancreatitis. Esto contribuye a una disminución de la absorción; Sin embargo, el mayor tiempo de tránsito intestinal contrarresta las posibles alteraciones en la absorción. En general, concluyendo, no parece afectarse la absorción simplemente por la edad.

En cuanto a la distribución de los fármacos, se ve disminuida porque disminuye el flujo cardíaco, las proteínas plasmáticas transportadoras, la masa y el agua total, aumenta la proporción de grasa corporal. Aumenta el volumen de distribución de fármacos lipófilos y disminuye el volumen de distribución de fármacos hidrófilos.

Dado que la biotransformación de fármacos suele ocurrir en el hígado, normalmente se ve bastante afectada puesto que es común en esta fase de la vida humana padecer algún tipo de trastorno hepático. Además, la masa hepática se ve disminuida, disminuye la irrigación del hígado por un menor bombeo cardíaco y ocurren desajustes en las actividades enzimáticas debidos al desacople de enzimas microsomales hepáticas. Disminuye el número de enzimas por la disminución de la masa hepática.

La excreción de fármacos también está bastante modificada en la edad geriátrica porque el flujo renal disminuye, además disminuye la masa renal, el número de nefronas funcionales, la filtración glomerular y la secreción tubular. Es muy común padecer algún tipo de enfermedad renal en esta edad.

Además, introduciéndonos en el ámbito farmacodinámico, los ancianos se vuelven más sensibles a los neurolépticos porque disminuye la afinidad por los receptores y aumenta la sensibilidad de los receptores del SNC.

c) Sexo:

El sexo constituye uno de los condicionantes que puede ocasionar una variación en la respuesta de fármacos, lo que nos conduce a variaciones interindividuales en la farmacodinamia y farmacocinética de un medicamento. Esto se explica principalmente por la diferencia hormonal existente entre una hembra y un varón. El estradiol (hormona sexual femenina) puede interactuar con un gran número de fármacos y así, alterar su metabolismo.

En general, el hombre cuenta con una mayor capacidad para metabolizar fármacos (son metabolizadores más rápidos). El porcentaje de grasa en la mujer es mayor por lo que el volumen de distribución de fármacos lipófilos, normalmente, va a ser mayor en mujeres. La absorción se ve disminuida en mujeres debido a las hormonas sexuales. Las mujeres cuentan con menor número de transportadores por lo que, respecto a la eliminación de fármacos, son más lentas que los hombres. La velocidad de filtración glomerular es menor en mujeres.

d) Peso corporal:

La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por un aumento en la grasa corporal de una persona. Por este motivo, afecta sobre todo a la distribución del fármaco en el organismo y no tanto a la absorción propiamente dicha. Los parámetros que se ven fundamentalmente afectados son el volumen de distribución, el flujo sanguíneo y la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y componentes tisulares. Debido a la existencia de una mayor proporción de grasa corporal en este tipo de pacientes, el volumen de distribución de fármacos lipófilos se ve aumentado. Por esta razón, se deberá hacer un reajuste de la dosis en fármacos liposolubles.

e) Embarazo:

Para conseguir el éxito del embarazo, ocurren modificaciones fisiológicas en la mujer que afectan a las etapas que disfruta el fármaco en su paso por el organismo humano, lo que afecta a la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos, lo que supone una variación en la respuesta terapéutica. Además, la administración de fármacos durante el embarazo constituye un factor de riesgo muy importante para el feto debido a que la gran mayoría de fármacos atraviesan la barrera placentaria pudiendo acceder al embrión con facilidad.

Respecto a la absorción de fármacos durante esta etapa existe una disminución en la velocidad de vaciado gástrico y, a su vez, un aumento del tiempo de tránsito en el intestino delgado. La absorción de fármacos es más lenta, más completa.

El volumen plasmático aumenta a medida que avanza el embarazo, existe una disminución de la proporción de la albúmina plasmática, se disminuye la unión a proteínas, aumenta la proporción de grasa corporal y también aumenta el volumen de agua corporal total. Estos dos últimos factores contribuyen al aumento del volumen de distribución en general, tanto de fármacos lipófilos como de fármacos hidrófilos.

Se producen alteraciones en la función hepática durante la gestación: aparecen modificaciones en las actividades enzimáticas (disminuye el número de enzimas).

Se produce un incremento en la depuración renal porque aumenta considerablemente el flujo

plasmático renal y aumenta la filtración glomerular.

El notable aumento del volumen aparente de distribución sumado al incremento de la depuración renal desemboca en una disminución de la concentración materna circulante del fármaco.

1.2.1.3. Factores patológicos

a) Insuficiencia renal:

Es una patología del ser humano que se caracteriza por el mal funcionamiento de los riñones. Estos son los órganos encargados de la depuración de la sangre y la eliminación de toxinas o productos de deshecho. Existen algunos fármacos cuya única vía de excreción es la vía urinaria por lo que la existencia de una patología renal puede ser un elevado factor de riesgo en la administración de medicamentos. La disminución de la función renal afecta de manera muy importante al perfil farmacocinético de algunos fármacos, pudiendo conducir a un aumento del efecto terapéutico o a una acumulación del metabolito en el organismo, alcanzando concentraciones del fármaco que pueden ser nefrotóxicas. Por estas razones, al administrar un fármaco en pacientes con enfermedades renales se debe evitar la acumulación de fármacos con índices terapéuticos pequeños (ajustando su dosis), esquivar el uso de fármacos nefrotóxicos y vigilar la posible aparición inminente de efectos tóxicos.

Fundamentalmente, las alteraciones en las vías urinarias afectan a la excreción, pero también pueden influir en la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos administrados.

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) Insuficiencia hepática:

La insuficiencia hepática surge cuando las células del hígado se dañan y ya no son capaces de funcionar, por lo que se produce una pérdida de funcionalidad del órgano hepático. El factor más importante que está afectado en esta patología, respecto al metabolismo de los fármacos, es la reducción de la capacidad metabólica. En el hígado se produce el metabolismo, y por tanto, la excreción biliar de una gran cantidad de fármacos, por lo que si existe una enfermedad hepática, la eliminación se verá notablemente afectada.

En el paciente con enfermedad hepática existen multitud de factores que intervienen en la farmacocinética de los fármacos, por esto, no se recurre a valorar cada fármaco. La pauta de

dosificación habrá que ajustarla en función de la gravedad de la patología hepática, la depuración hepática del medicamento asumiendo su efecto de primer paso, el tipo de fármaco administrado,... normalmente, como dosis iniciales se suelen administrar dosis menores con posibilidad de elevarla con el avance del tratamiento. A veces, supone de mucha utilidad la monitorización de la concentración sanguínea del fármaco en cuestión.

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).

Normalmente, los pacientes con insuficiencia hepática también suelen sufrir patologías renales por lo que la excreción renal de los medicamentos también es normal encontrarla disminuida.

1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento

No sólo influye la composición del alimento en la respuesta terapéutica al administrar un fármaco, sino que normalmente, al ingerir un alimento se aumenta el tiempo de permanencia del fármaco en el estómago.

Consideramos que un alimento interacciona con un medicamento en aquella situación en la que coincidiendo en el tiempo ambas ingestas, o en momentos muy próximos, se condiciona la biodisponibilidad del medicamento procediendo a una pérdida de eficacia o a la aparición de algún efecto tóxico. Los factores que pueden dar lugar a la interacción son muy variados pero siempre dependen del medicamento (dosis, frecuencia de administración, semivida de eliminación,...) o del individuo (edad, patologías, estado nutricional, composición corporal,...).

Desde otra perspectiva, la composición del alimento ingerido influye directamente en el vaciado gástrico por lo que condiciona la absorción de las sustancias activas. También, la presencia de alimentos en el intestino modifica la motilidad intestinal por lo que también influye en la biodisponibilidad de un gran número de principios activos. Si el efecto del alimento sobre la motilidad del intestino se traduce en un aumento de esta, el tiempo de permanencia del medicamento puede ser insuficiente para que se finalice la absorción. Esto ocurre con fármacos poco solubles, que tardan más en disolverse, fármacos muy hidrófilos o aquellos que se absorban por mecanismos especializados de transporte. Sin embargo, hay fármacos que se absorben bien en el colon, por lo que la absorción podría mejorarse.

Durante la deglución, se sabe que aumenta el pH gástrico de forma momentánea, parámetro

que afecta al grado de ionización de los fármacos influyendo en la solubilidad, la permeabilidad a través de las membranas y sobre la absorción.

La secreción de jugos gástricos y sales biliares que se producen durante la ingestión de alimentos favorece la solubilización de fármacos poco solubles, mejorando así su absorción.

Generalmente, la interacción fármaco-alimento puede afectar a la farmacocinética de un medicamento en cualquier aspecto: liberación, absorción, distribución, metabolismo o eliminación.

1.2.1.5. Interacción con el alcohol

Actualmente, el consumo de alcohol se ha disparado entre los diferentes grupos de poblaciones que convivimos en sociedad. Esto se debe al fácil acceso y al bajo precio de las bebidas alcohólicas.

El consumo simultáneo de alcohol y medicamentos es una práctica cada vez más utilizada, mayoritariamente en adolescentes.

El consumo concomitante de alcohol y fármacos afecta de forma muy activa a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo en cuestión. Dependiendo si el consumo de alcohol es agudo o crónico, el metabolismo de los fármacos se afectará de una manera u otra.

En pacientes que padecen alcoholismo crónico ocurre una estimulación de las enzimas hepáticas lo que aumenta el metabolismo en el hígado, conduciendo a una disminución de la actividad de algunos fármacos. Por esta razón, las personas que consumen alcohol por sistema crónico, suelen desarrollar tolerancia a estos medicamentos por lo que se tendrá que proceder a un reajuste de las dosis para conseguir el efecto terapéutico esperado. También puede ocurrir que nos encontremos en una situación de cirrosis, en la que el hígado ya ha perdido muchas de sus funciones, y por lo tanto, no se producirá la biotransformación.

De forma opuesta, el consumo ocasional de alcohol, supone una inhibición de las enzimas hepáticas que se encargan de la biotransformación, por lo que aumentan las concentraciones de algunos fármacos, obteniendo mayor duración en el tiempo de su actividad farmacológica así como una mayor aparición de episodios de efectos adversos.

Además, las personas que consumen alcohol, de manera aguda, sincrónicamente con medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), padecen mayor alteración psicomotora porque se produce la inhibición del metabolismo a la misma vez que se potencia el efecto depresor del SNC de cada uno de ellos.

Respecto a la eliminación, el abuso crónico de bebidas alcohólicas desemboca en alteraciones del aclaramiento hepático y modificaciones del flujo urinario.

1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico

El concepto de cumplimiento terapéutico se refiere al uso adecuado del medicamento según las indicaciones prescritas por el médico, respecto a las dosis y tiempo de administración determinadas por el facultativo.

El cumplimiento farmacoterapéutico supone un gran factor de riesgo para la población porque a pesar de que los medicamentos de los que hoy disponemos son muy seguros y eficaces y además, por los avances en la sanidad se conoce mejor la etiología y patogenia de las enfermedades, no se consigue contrarrestarlas todo lo que se necesita.

Existen gran cantidad de ensayos sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos pero poca información tenemos sobre la adherencia del paciente al tratamiento. Por lo que, aunque los fármacos sean seguros y eficaces, y exista un buen diagnóstico y prescripción, si el paciente no toma de forma correcta el medicamento no se conseguirá el efecto deseado. Es el paciente el que decide si ingiere el medicamento o no, y en caso afirmativo, dictamina en qué modo y momento lo hará.

Por todo esto, es un eslabón básico conocer el grado de cumplimiento terapéutico del paciente para poder conocer si el fármaco está siendo efectivo o no. Se conocen opiniones de diferentes científicos que afirman que la causa principal del fracaso de un tratamiento farmacológico ocurre en las situaciones en las que el paciente no sigue el patrón establecido por el facultativo clínico en el tratamiento de su patología.

El incumplimiento es especialmente prevalente en las enfermedades no transmisibles, las cuales constituyen las principales causas de mortalidad en los países de renta alta, cuando el paciente se encuentra en un periodo de buen control y se cree ya curado definitivamente, en los ancianos y en aquellos pacientes que toman cuatro medicamentos o más de forma crónica.

El origen del incumplimiento terapéutico se remonta a las características del paciente, de la enfermedad, del régimen terapéutico. Además también influye el entorno familiar y social del paciente y la singularidad del médico y farmacéutico.

1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos

Uno de los mayores logros conseguidos en el ámbito de la medicina es el conocimiento del momento exacto en el cuál el fármaco es más efectivo o mejor tolerado por el paciente. Ya está demostrado que las funciones biológicas siguen ritmos que pueden influir en la respuesta de

un fármaco.

La Cronofarmacología se basa en el concepto de cronobiología, una ciencia que estudia la interacción entre los procesos 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”.

Aquí tiene sus orígenes el concepto de cronoterapia cuyo objetivo es la optimización de los tratamientos. Se incorpora el conocimiento de los ritmos biológicos al tratamiento farmacológico diario, así se intenta conseguir una terapia eficaz y segura, administrando el medicamento en el momento idóneo. La cronoterapia se usa principalmente cuando:

- Cuando los síntomas constituyen un factor de riesgo predecible.
- Cuando la relación terapéutico/tóxico de un medicamento está influenciado por determinantes cronobiológicos.
- Cuando las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un medicamento permutan en función de ritmos biológicos.

1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración

La vía de administración es el vehículo donde se transporta el principio activo hasta llegar a su lugar de acción, donde se libera de su forma farmacéutica y ejerce su efecto.

La vía de administración del medicamento subordinará la respuesta terapéutica: Es cierto que la vía de administración no es el único condicionante para que el fármaco ejerza su efecto pero sí tiene una influencia notoria.

Existen varios tipos de vías de administración: oral, tópica, nasal, parenteral, ... cada una de estas vías existentes posee sus propias características que influyen en la respuesta terapéutica obtenida.

Si hablamos de la vía oral, sabemos que suele ser la vía mejor aceptada por parte de los pacientes porque es la más natural, cómoda y segura. Pero la absorción de los fármacos por esta vía se ve modificada porque influyen factores como la alteración del pH en el tracto gastrointestinal, la motilidad intestinal, el tiempo de vaciado gástrico, la presencia de numerosas enzimas y las pérdidas presistémicas antes o después de la absorción. Estos condicionantes perjudican a la biodisponibilidad, siendo complicado conseguir el 100%. Además, existen otros condicionantes que dificultan la adquisición de una alta biodisponibilidad del fármaco por vía oral como son la ingesta de alimentos, la posición del cuerpo, las condiciones fisiológicas del sujeto, la ingesta de bebidas. Otro factor importante es el tipo de

formulación, diferenciando entre las formulaciones líquidas y las sólidas.

Respecto a la administración tópica de medicamentos nos encontramos en un amplio campo, puede ser administración tópica ótica, transdérmica, oftálmica, etc. Esta vía se administra teniendo en cuenta dos propósitos: se intenta conseguir una absorción local para que el principio activo ejerza su efecto en el lugar de aplicación; o bien se intenta conseguir una absorción sistémica en la que no coinciden el lugar de administración y el del efecto terapéutico. La ruta transdérmica es la más usada para la administración tópica de un fármaco, pero también hay patologías donde se precisa una aplicación sobre mucosas, donde no existe estrato córneo, refiriéndonos a la vía oftálmica, nasal, bucal,... La principal limitación de esta vía es la que refiere a las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como su peso molecular, solubilidad, constante de disociación y coeficiente de reparto. Estas propiedades pueden limitar la absorción por esta vía.

Otra vía de administración muy importante es la vía parenteral, considerando propias la intravenosa, intramuscular y subcutánea. Los principios activos más utilizados en esta vía son aquellos que presenten problemas en la administración de forma oral. Una gran ventaja de esta vía es que proporciona una rápida absorción del principio activo, por lo que el efecto terapéutico se consigue de manera apresurada. Por este motivo se recurre a esta vía en situaciones de emergencia porque el fármaco accede directamente al torrente circulatorio, pudiendo observar el resultado inminente. La mayor limitación de esta vía es que si se produce una situación de toxicidad o sobredosis, la retirada del fármaco es complicada.

Por último, mencionar la administración pulmonar de medicamentos. Es la vía de elección en obstrucciones respiratorias presentando ventajas como el pronóstico de la acción o el inicio rápido de esta. La mayor desventaja de esta vía es saber en qué porción del tracto respiratorio se depositará el preparado, ya que dependiendo de cómo sea la formulación se asentará en un lugar u otro y esto determinará la eficacia y/o los efectos tóxicos que pueda ocasionar el principio activo.

1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco

El propio fármaco en sí también condiciona a la respuesta terapéutica debido a las diversas características biofarmacéuticas de cada principio activo. Existen muchos factores ya nombrados que comprometen la absorción del medicamento, pero los que conciernen al propio fármaco no son menos importantes. Aquí nombramos como limitaciones la disgregación de la forma farmacéutica y posterior emancipación del principio activo en los fluidos fisiológicos, la disolución de la molécula con actividad farmacológica y la habilidad de esta para atravesar

membranas biológicas y en consecuencia, su paso a circulación sistémica.

Por tanto, la absorción del fármaco depende de las características de liberación de cada forma farmacéutica que vehiculice el medicamento, de la velocidad de disolución de la sustancia activa y de las cualidades de absorción de las membranas en las que se debe producir la absorción.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS): publicado por Gordon Amidon y col. 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).

Los fármacos que pertenecen a la clase IV de la clasificación BCS exponen algunas características que suponen un problema para la efectividad oral (Dand y Ghadi, 2017).

Coincidiendo con la BCS, los fármacos se clasifican en cuatro estratos, atendiendo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad:

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	FACTOR LIMITANTE
I	Alta	Alta	vaciado gástrico
II	Baja	Alta	velocidad de disolución
III	Alta	Baja	velocidad de absorción (permeabilidad)
IV	Baja	Baja	

Figura 2.- Clasificación BCS de los fármacos según solubilidad y permeabilidad.

1.2.5. Concurrencia de fuentes de variabilidad que van a denominar a un medicamento de especial control terapéutico

En el proyecto de Cátedra Avenzoar nos encontramos con la expresión “riesgo global”, apareciendo con la abreviatura “GL”, que indica que el fármaco se ve influenciado por determinados factores tales como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, patrón genético y pertenece a la clase IV de BCS. Cuando estos cuatro factores estén activados de manera simultánea, se activa el riesgo global y el medicamento afectado será de “especial control terapéutico”.

1.3. OBJETIVOS

Este trabajo supone la continuación de un proyecto iniciado por la Cátedra Avenzoar. La finalidad de este diseño es crear una recopilación de todos los fármacos comercializados en España y organizarlos así en función del riesgo que pudiera suponer para determinados pacientes la utilización de los mismos. Los fármacos se encuentran distribuidos según la clasificación ATC y en esta materia nos ocupamos del grupo N, en concreto del subgrupo N05 que comprende los fármacos psicoplécticos, entre los que encontramos los antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes.

Con el fin de suministrar toda la información necesaria para el uso clínico de los fármacos psicoplécticos vamos a analizar todas las fuentes de variabilidad en la respuesta terapéutica y la aparición de los posibles efectos no deseados para establecer un tratamiento y dosis adecuada a cada paciente para alcanzar que el medicamento sea seguro, estable y eficaz. Así se podrá conseguir el máximo beneficio y menor riesgo del fármaco para lograr una terapia individualizada para cada persona.

Con los datos recopilados se intenta desarrollar un programa informático que reúna toda la clasificación de los medicamentos comercializados en España en función de su peligrosidad al administrarlo a cada tipo de paciente y se pretende que dicho programa sea de uso común en las Oficinas de Farmacia en un futuro no muy lejano.

En resumen, el objetivo del proyecto es conocer en el instante exacto en el que se dispensa el medicamento las restricciones que puedan hallarse entre el fármaco y el paciente al que se le va a administrar. Si los facultativos tuviesen alcance a este programa y lo tuvieran presente en el momento de la prescripción de los tratamientos también sería de valor positivo.

2. METODOLOGÍA

La elaboración de todo el trabajo se basa en el uso del programa “Fármacos Avenzoar” (<http://farmacos.catedraavenzoar.es/>). Dicho programa se basa en la elaboración de unas tablas en las que aparecen las circunstancias a evaluar que intervienen en la variabilidad en la respuesta terapéutica de los fármacos. El resultado de la intervención o no de estos factores en la variabilidad en la respuesta terapéutica de los medicamentos se expresa mediante un código binario. En el caso de que un factor influya decisivamente, aparecerá como “1” (factor activado) en el programa; de manera contraria, veremos un “0” en los factores que no condicionen la respuesta terapéutica.

En mi caso, me he ocupado de los fármacos del grupo N, en concreto, de los medicamentos comercializados en España que aparecen en el subgrupo N05. Toda la información que he necesitado para rellenar todas las casillas del programa de Fármacos Avenzoar la he obtenido del sistema BCS, de diversos artículos y de las fichas técnicas de cada medicamento en cuestión, de las cuales he podido disponer en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA). He usado el buscador avanzado de CIMA para confirmar los medicamentos que actualmente se comercializan en España.

Para llevar a cabo este trabajo se ha efectuado una revisión bibliográfica obteniendo así los datos que se han publicado recientemente. Las palabras claves utilizadas, tanto en inglés como en castellano, han sido: farmacocinética, farmacodinamia, variabilidad, embarazo, alcohol, obesidad, etc.

Las bases bibliográficas utilizadas son: PubMed/Medline, ScienceDirect, sCielo, Google académico, Dialnet.

Reunida la información necesaria, hemos utilizado la clasificación ATC para elaborar una nueva clasificación de fármacos psicoplécticos, introduciendo así factores de variabilidad para establecer a cada tipo de individuo un procedimiento terapéutico seguro y eficaz.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN


3.1. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD

Para cumplir con nuestros objetivos propuestos en este trabajo tenemos que distinguir y jerarquizar las fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos. En la primera porción del documento hemos comentado una cuantía de fuentes de variabilidad, ahora nos venimos a referir las más relevantes y recurrentes en la mayoría de las situaciones terapéuticas.

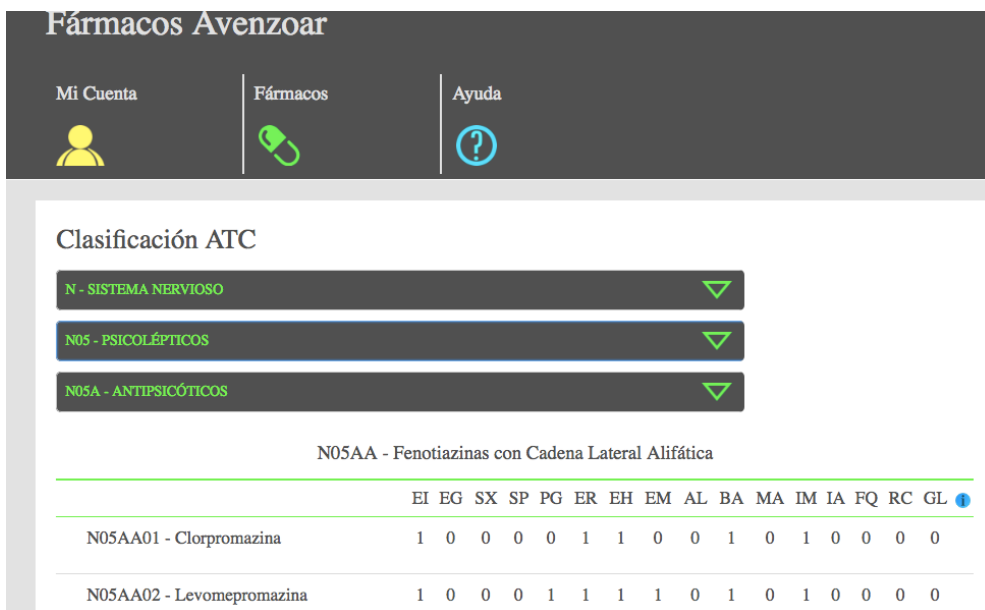
3.2. SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD

Establecidas las prioridades sobre las fuentes de variabilidad, procedemos a concentrarnos en nuestro grupo de fármacos objeto de estudio, el grupo N (Sistema Nervioso) y en concreto, el subgrupo N05 de la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química, que concierne a los fármacos psicoplécticos.

Procederemos a la aplicación de un código binario a cada uno de ellos. Cada casilla indica la relación existente entre el fármaco en cuestión y su susceptibilidad de sufrir variabilidad, pudiendo únicamente contener los siguientes valores.

- 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 la variabilidad. Los fármacos o relaciones con una marca  presentan ciertas inconsistencias en su valoración y ofrecen un debate entre los usuarios de la plataforma sobre el valor a asignar a la celda por parte de los usuarios.

Este sería el formato de la web de la Cátedra Avenzoar con la clasificación ATC de fármacos y la aplicación del código binario:



Fármacos Avenzoar

Mi Cuenta | Fármacos | Ayuda

Clasificación ATC

- N - SISTEMA NERVIOSO
- N05 - PSICOLÉPTICOS
- N05A - ANTIPSICÓTICOS

N05AA - Fenotiazinas con Cadena Lateral Alifática

	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05AA01 - Clorpromazina	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
N05AA02 - Levomepromazina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Figura 3.- Ejemplo de la web Fármacos Avenzoar.

Los factores de variabilidad analizados en este proyecto son:

- EI: Edad infantil (Niños).
- EG: Edad geriátrica (Ancianos).
- SX: Sexo.
- SP: Peso corporal (Sobrepeso/obesidad)
- PG: Patrón genético.
- ER: Enfermedad renal.

- EH: Enfermedad hepática.
- EM: Embarazo.
- AL: Influencia de los alimentos (Tomar con o sin las comidas).
- BA: Bebidas alcohólicas (No tomar con alcohol).
- MA: Modo de administración.
- IM: Interacción relevante con medicamentos.
- IA: Interacción relevante con alimentos.
- FQ: Grupo IV de la Clasificación BCS (baja solubilidad y baja permeabilidad).
- RC: Ritmos circadianos.
- GL: Global. Fármaco muy conflictivo. Se debe poner un “1” cuando estén activados con otro “1” los factores EH, ER, PG Y FQ, simultáneamente.

Los fármacos no comercializados en España aparecerán con todas las celdas en blanco, excepto la casilla correspondiente a “Global”, donde aparecerá un “0”.

3.3. PANEL DE EXPERTOS

El equipo de investigación dirigido por mi tutor, Dr. Antonio María Rabasco Álvarez, ha realizado una encuesta contando con la colaboración de expertos en este ámbito para que cuantifiquen la importancia clínica de los factores de variabilidad que hemos analizado. Los resultados obtenidos son generalizados, es decir, no se aplican a un grupo de medicamentos concreto. En la tabla siguiente se muestran las puntuaciones de estos expertos. Estas personas han colaborado desde el anonimato. En la columna de la izquierda aparecen los factores de variabilidad analizados.

	media	SD	min	max	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	9	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 alimentos	6,51	1,75	2	10	7
Influencia de 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

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

3.4. GRUPO N05

3.4.1. Análisis por fármacos

Asignado el código binario, realizaremos un análisis por filas, esto es, clasificar cada fármaco objeto de estudio por colores según el riesgo que suponga su administración en seres humanos.

- Rojo (riesgo crítico relevante): el que tenga activadas (un 1) una de estas variables: embarazo, enfermedad renal + enfermedad hepática, interacción medicamentosa importante.
- Naranja (aviso relevante): 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 (sin avisos).

N SISTEMA NERVIOSO																		
N01	ANESTÉSICOS																	
N01A	ANESTÉSICOS GENERALES																	
N01B	ANESTÉSICOS LOCALES																	
N02	ANALGÉSICOS																	
N02A	OPIOIDES																	
N02B	OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS																	
N02C	PREPARADOS ANTIMIGRAÑOSOS																	
N03	ANTIÉPILEPTICOS																	
N03A	ANTIÉPILEPTICOS																	
N04	ANTIPARKINSONIANOS																	
N04A	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS																	
N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS																	
N05	PSICOLÉPTICOS																	
N05A	ANTIPIPSICÓTICOS																	
N05AA	Fenotiazinas con cadena lateral alifática	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AA01	Clorpromazina	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2,64
N05AA02	Levomepromazina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,68
N05AA03	Promazina																	0
N05AA04	Acepromazina																	0
N05AA05	Triflupromazina																	0
N05AA06	Ciamemazina																	0
N05AA07	Clorproetazina																	0
N05AB	Fenotiazinas con estructura piperazínica	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AB01	Dixirazina																	0
N05AB02	Flufenazina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,68
N05AB03	Perfenazina	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,17
N05AB04	Proclorperazina																	0
N05AB05	Tiopropazato																	0
N05AB06	Trifluoperazina																	0
N05AB07	Acetofenazina																	0
N05AB08	Tioproperezina																	0
N05AB09	Butaperazina																	0
N05AB10	Perazina																	0
N05AC	Fenotiazinas con estructura piperidínica	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AC01	Periciazina	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,59
N05AC02	Tioridazina																	0
N05AC03	Mesoridazina																	0
N05AC04	Pipotiazina	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,05

Figura 4.- Antipsicóticos: Fenotiazinas con cadena lateral alifática, fenotiazinas con estructura piperazínica y fenotiazinas con estructura piperidínica.

Dentro del grupo de los psicolépticos, empezamos a comentar los fármacos antipsicóticos comercializados en España.

Clorpromacina aparece de color rojo porque tiene activado factores que suponen riesgo adicional, como son el padecimiento de enfermedad renal y hepática de manera conjunta, y además presenta numerosas interacciones con otros medicamentos. Este fármaco es importante, puesto que es un psicoléptico que se puede administrar en embarazadas, hecho que no es muy común. Aunque los experimentos son limitados, se sabe que en animales, la administración de clorpromacina durante el embarazo no tiene efectos nocivos sobre el feto ni sobre la madre.

Respecto a la levomepromazina, no hay estudios suficientes respecto a toxicidad durante el embarazo por lo que no se recomienda su uso en embarazadas ni en mujeres en edad fértil. Además, interacciona con numerosos medicamentos, y debemos tener extremada precaución en pacientes con enfermedad renal y hepática debido a que se puede producir una sobredosificación.

Flufenazina y perfenazina aparecen de color rojo por tener activado el factor embarazo e interacción con otros medicamentos. Además, el fármaco perfenazina tiene activado simultáneamente los factores enfermedad hepática y renal.

Las fenotiazinas con estructura piperidínica también aparecen de color rojo por tener ambos fármacos activados los factores de embarazo e interacción con otros medicamentos. Además, periciazina tiene activados simultáneamente los factores de enfermedad hepática y renal.

N05AD	Derivados de la butirofenona	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AD01	Haloperidol	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,09
N05AD02	Trifluoperidol																	0
N05AD03	Melperona																	0
N05AD04	Moperona																	0
N05AD05	Pipamperona																	0
N05AD06	Bromperidol																	0
N05AD07	Benperidol																	0
N05AD08	Droperidol	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,61
N05AD09	Fluanisona																	0
N05AE	Derivados del indol	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AE01	Oxipertina																	0
N05AE02	Molindona																	0
N05AE03	Sertindol	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,12
N05AE04	Ziprasidona	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	4,05
N05AE05	Lurasidona	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	6,57
N05AF	Derivados del tioxanteno	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AF01	Flupentixol	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2,12
N05AF02	Clopentixol																	0
N05AF03	Clorprotixeno																	0
N05AF04	Tiotixeno																	0
N05AF05	Zuclopentixol	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,12

Figura 5.- Antipsicóticos: Derivados de la butirofenona, derivados del indol y derivados de tioxanteno.

En el grupo de los derivados de butirofenona, tanto el haloperidol como el droperidol se muestran de color rojo al tener activado los factores de enfermedad hepática y renal, embarazo e interacción con otros medicamentos.

En el siguiente grupo, sertindol, ziprasidona y lurasidona también aparecen con color rojo, porque tienen activado el factor de embarazo e interacción con medicamentos. Además, lurasidona tiene activado de manera conjunta los factores de enfermedad hepática y enfermedad renal.

En los derivados del tioxanteno, flupentixol y zuclopentixol constituyen un riesgo crítico relevante, apareciendo con color rojo por tener activado el factor de embarazo y el de interacción con medicamentos.

N05AG	Derivados de la difenilbutilpiperidina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AG01	Fluspirileno																0	
N05AG02	Pimozida	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,68
N05AG03	Penfluridol																0	
N05AH	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AH01	Loxapina	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,69
N05AH02	Clozapina	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,05
N05AH03	Olanzapina	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,5
N05AH04	Quetiapina	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,05
N05AH05	Asenapina	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	5,1
N05AH06	Clotiapina	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,19
N05AL	Benzamidas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AL01	Sulpirida	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	5,54
N05AL02	Sultoprida																0	
N05AL03	Tiaprida	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	3,53
N05AL04	Remoxiprida																0	
N05AL05	Amisulprida	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	4,12
N05AL06	Veraliprida																0	
N05AL07	Levosulpirida	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	4,06
N05AN	Litio	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AN01	Litio	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	4,62
N05AX	Otros antipsicóticos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05AX07	Protipendilo																0	
N05AX08	Risperidona	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,61
N05AX10	Mosapramina																0	
N05AX11	Zotepina																0	
N05AX12	Aripiprazol	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,61
N05AX13	Paliperidona	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,65
N05AX14	Iloperidona																0	

Figura 6.- Antipsicóticos: Derivados de la difenilbutilpiperidina, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas, benzamidas, litio y otros antipsicóticos.

El único fármaco comercializado en España derivado de la difenilbutilpiperidina aparece de color rojo por tener activado los factores de embarazo, interacción con medicamentos y enfermedad hepática y renal.

Del grupo de las diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas, todos los fármacos suponen un riesgo importante a la hora de su administración en humanos por tener activados los factores de embarazo e interacción con otros medicamentos. Además, loxapina, olanzapina y clotiapina tienen activados de manera simultánea los factores de enfermedad hepática y renal, lo que supone un mayor riesgo.

De los fármacos comercializados en España que pertenecen al grupo de las benzamidas

destacamos su interacción con medicamentos, por esta razón aparecen de color rojo. Estos medicamentos son sulpirida, tiaprida, amisulpirida y levosulpirida. También, sulpirida, amisulpirida y levosulpirida tienen activado el factor de embarazo lo que supone un riesgo importante para el feto durante su gestación. El fármaco más problemático respecto a su administración perteneciente a este grupo es sulpirida porque junto a estos factores, también tiene activados los factores de enfermedad hepática y renal al mismo tiempo.

El litio es un fármaco que aparece de color rojo por tener activado el factor de embarazo y el de interacción con otros medicamentos.

En el apartado de otros antipsicóticos aparecen fármacos comercializados en España tales como risperidona, aripiprazol y paliperidona. Todos tienen activados los factores de interacción con otros medicamentos y embarazo, por lo que aparecen de color rojo. Los que más peligro suponen en su administración al hombre son la risperidona y la paliperidona porque también tienen activados los factores de enfermedad hepática y renal por lo que su administración en este tipo de pacientes supondría un riesgo añadido a la hora de la eliminación o el metabolismo de estos medicamentos.

N05B ANSIOLÍTICOS		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05BA Derivados de la benzodiazepina																		
N05BA01	Diazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05BA02	Clordiazepóxido	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	3,69
N05BA03	Medazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05BA04	Oxazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05BA05	Clorazepato de Potasio	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,19
N05BA06	Lorazepam	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,19
N05BA07	Anidazolam																	0
N05BA08	Bromazepam	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,19
N05BA09	Clobazam	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,69
N05BA10	Ketazolam	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,69
N05BA11	Prazepam																	0
N05BA12	Alprazolam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05BA13	Halazepam																	0
N05BA14	Pinazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05BA15	Camazepam																	0
N05BA16	Nordazepam																	0
N05BA17	Fludiazepam																	0
N05BA18	Loflazepato de Etilo																	0
N05BA19	Etizolam																	0
N05BA21	Clotiazepam	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,19
N05BA22	Cloazolam																	0
N05BA23	Tofisopam																	0
N05BA56	Lorazepam, Combinaciones	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	4,19
N05BB Derivados del difenilmetano																		
N05BB01	Hidroxizina	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05BB02	Captodiamio																	0
N05BB51	Hidroxizina, Combinaciones	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05BC Carbamatos																		
N05BC01	Meprobamato																	0
N05BC03	Emilcamato																	0
N05BC04	Mebutamato																	0
N05BC51	Meprobamato, Combinaciones																	0

Figura 7.- Ansiolíticos: Derivados de la benzodiazepina, derivados del difenilmetano y carbamatos.

En esta figura 7 aparecen parte de los fármacos ansiolíticos, que también se clasifican dentro de los psicolépticos.

El primer grupo de esta categoría son los derivados de la benzodiazepina donde encontramos numerosos fármacos comercializados en España. Todos ellos aparecen de color rojo porque no se pueden administrar durante el embarazo y por presentar interacciones con medicamentos. También encontramos algunos medicamentos de este grupo que tienen activados de manera sincrónica los factores de enfermedad hepática y renal, por lo que justifican aún más el riesgo que suponen al ser administrados en el ser humano. Estos últimos son el diazepam, medazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clobazam, ketazolam, alprazolam, pinazepam, clotiazepam, oxazepam.

El siguiente grupo objeto de análisis es el de los derivados del difenilmetano, donde encontramos la hidroxizina que aparece de color rojo por suponer un riesgo en su administración durante el embarazo, en pacientes con enfermedad renal y hepática de manera conjunta, y por presentar diversas interacciones medicamentosas.

No hay ningún carbamato comercializado en España.

N05BD	Derivados del dibenzo-biciclo-octadieno	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05BD01	Benzoctamina																0
N05BE	Derivados de la azaspirodecanediona	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05BE01	Buspirona																0
N05BX	Otros ansiolíticos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05BX01	Mefenoxalona																0
N05BX02	Gedocarnilo																0
N05BX03	Etifoxina																0

Figura 8.- Ansiolíticos: Derivados del dibenzo-biciclo-octadieno, derivados de la azaspirodecanediona y otros ansiolíticos.

Terminando el subgrupo N05B que representa los medicamentos ansiolíticos nos encontramos con tres categorías en las cuáles no existe ningún principio activo comercializado en España. Estos son los derivados del dibenzo-biciclo-octadieno, los derivados de la azaspirodecanediona y otros ansiolíticos.

N05C HIPNÓTICOS Y SEDANTES		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05CA	Barbitúricos, monoterapia																
N05CA01	Pentobarbital																0
N05CA02	Amobarbital																0
N05CA03	Butobarbital																0
N05CA04	Barbital																0
N05CA05	Aprobarbital																0
N05CA06	Secobarbital																0
N05CA07	Talbutal																0
N05CA08	Vinilbital																0
N05CA09	Vinbarbital																0
N05CA10	Ciclobarbital																0
N05CA11	Heptabarbital																0
N05CA12	Reposal																0
N05CA15	Metohexital																0
N05CA16	Hexobarbital																0
N05CA19	Tiopental	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	3,75
N05CA20	Etalobarbital																0
N05CA21	Alobarbital																0
N05CA22	Proxibarbal																0
N05CB	Barbitúricos, combinaciones																
N05CB01	Barbitúricos, Combinaciones de																0
N05CB02	Barbitúricos en Combinación con Otras Drogas																0
N05CC	Aldehídos y derivados																
N05CC01	Hidrato de Cloral																0
N05CC02	Cloralodol																0
N05CC03	Hidrato de Cloral, Acetilglicinamida Del																0
N05CC04	Dicloralfenazona																0
N05CC05	Paraldehído																0

Figura 9.- Hipnóticos y sedantes: Barbitúricos en monoterapia, barbitúricos en combinaciones y aldehídos y derivados.

Comenzamos con el análisis de una nueva categoría, los hipnóticos y sedantes, perteneciente al subgrupo N05, psicolépticos.

En primer lugar nos encontramos con los barbitúricos usados en monoterapia, donde sólo encontramos un fármaco comercializado en España, el tiopental. Éste aparece de color rojo por interactuar con otros medicamentos, presentar riesgos en embarazadas y en individuos que presenten enfermedad hepática y renal conjuntamente.

Seguidamente nos encontramos los barbitúricos administrados en combinación y los medicamentos hipnóticos y sedantes que son aldehídos y derivados. En estos dos conjuntos de fármacos no encontramos ningún fármaco comercializado en España, lo que se muestra con una única casilla rellena, la del factor global donde aparece un "0".

N05CD	Derivados de la benzodiazepina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05CD01	Flurazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05CD02	Nitrazepam																	0
N05CD03	Flunitrazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05CD04	Estazolam																	0
N05CD05	Triazolam	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	5,17
N05CD06	Lormetazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05CD07	Temazepam																	0
N05CD08	Midazolam	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4,17
N05CD09	Brotizolam	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5,17
N05CD10	Quazepam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05CD11	Loprazolam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05CD12	Doxefazepam																	0
N05CD13	Cinlazepam																	0
N05CE	Derivados de la piperidinediona	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05CE01	Glutetimida																	0
N05CE02	Metiprilon																	0
N05CE03	Piritildiona																	0
N05CF	Drogas relacionadas a las benzodiazepinas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05CF01	Zopiclona	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	3,73
N05CF02	Zolpidem	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4,24
N05CF03	Zaleplon																	0
N05CF04	Eszopiclona																	0
N05CH	Agonistas del receptor de melatonina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05CH01	Melatonina	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	4,64
N05CH02	Ramelteón																	0
N05CM	Otros hipnóticos y sedantes	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N05CM01	Metacualona																	0
N05CM02	Clometiazol	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,23
N05CM03	Bromisoval																	0
N05CM04	Carbromal																	0
N05CM05	Escopolamina	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,75
N05CM06	Propiomazina																	0
N05CM07	Triclofós																	0
N05CM08	Etclorvinol																	0
N05CM09	Valerianae Radix	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2,12
N05CM10	Hexapropimato																	0
N05CM11	Bromuros																	0
N05CM12	Apronal																	0
N05CM13	Valnoctamida																	0
N05CM15	Metilpentinol																	0
N05CM16	Niapraxina																	0
N05CM18	Dexmedetomidina	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2,68

Figura 10.- Hipnóticos y sedantes: Derivados de la benzodiazepina, derivados de la piperidinediona, drogas relacionadas a las benzodiazepinas, agonistas del receptor de la melatonina y otros hipnóticos y sedantes.

En los derivados de las benzodiazepinas todos los fármacos aparecen en color rojo, excepto los que no están en el mercado español. Presentan este color porque interactúan con otros medicamentos, no se pueden administrar de forma segura en embarazadas ni en pacientes que padezcan enfermedad renal y hepática coincidentemente. Estos medicamentos son flurazepam, flunitrazepam, triazolam, lormetazepam, midazolam, brotizolam, quazepam y loprazolam.

No se conoce ningún fármaco derivado de la piperidinediona comercializado en España.

Entre las drogas relacionadas a las benzodiazepinas nos encontramos zolpidem y zopiclona. Ambos presentan diversas interacciones con otros medicamentos, no se pueden administrar tranquilamente en embarazadas ni en pacientes con enfermedad hepática y renal sufridas de manera simultánea. Por esta razón, estos medicamentos son destacados con el color rojo.

Con la melatonina tenemos la misma situación anterior, por lo que aparece de color rojo. No hay estudios que demuestren si la melatonina administrada en mujeres embarazadas aporta seguridad al feto, por lo que desde la AEMPS se recomienda no usarla. Además presenta interacciones con otros medicamentos y problemas en la administración en pacientes que

padezcan a la vez insuficiencia renal y hepática.

En la categoría siguiente, otros hipnóticos y sedantes, nos encontramos cuatro fármacos comercializados en España, y todos suponen un riesgo potencial en su administración en el ser humano:

- Clometiazol y escopolamina: no es segura su administración en embarazadas, presenta numerosas interacciones con medicamentos y además, se conoce su problemática en pacientes donde coexistan enfermedad renal y hepática.
- Valerianae radix: no es segura su administración en embarazadas y cuenta con numerosas interacciones medicamentosas.
- Dexmedetomidina: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de este principio activo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar este fármaco durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Además, existen numerosas interacciones con otros medicamentos que pueden alterar los efectos de dexmedetomidina. La administración de ésta no presenta problemas mayores en pacientes que sufran enfermedad renal; sin embargo, requieren una especial atención las personas que padezcan enfermedad hepática.

N05CX	Hipnóticos y sedantes en combinación, excluidos barbitúricos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N05CX01	Meprobamato, Combinaciones																0
N05CX02	Metacualona, Combinaciones																0
N05CX03	Metilpentinol, Combinaciones																0
N05CX04	Clometiazol, Combinaciones																0
N05CX05	Emepronio, Combinaciones																0
N05CX06	Dipiperonilaminoetanol, Combinaciones																0
N06	PSICOANALÉPTICOS																
N06A	ANTIDEPRESIVOS																
N06B	PSICOSTIMULANTES, AGENTES USADOS PARA LA ADHD Y NOOTRÓPICOS																
N06C	PSICOLÉPTICOS Y PSICOANALÉPTICOS EN COMBINACIÓN																
N06D	DROGAS ANTIDEMENCIA																
N07	OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO																
N07A	PARASIMPATICOMIMÉTICOS																
N07B	DROGAS USADAS EN TRASTORNOS ADICTIVOS																
N07C	PREPARADOS CONTRA EL VÉRTIGO																
N07X	OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO																

Figura 11.- Hipnóticos y sedantes. Hipnóticos y sedantes en combinación, excluidos barbitúricos.

Los fármacos que aparecen en la figura 11 no son objeto de nuestro análisis puesto que ninguno de ellos se encuentran comercializados en España.

No hay ningún fármaco que suponga “Riesgo Global”, ya que ninguno tiene activado los factores patrón genético, enfermedad renal, enfermedad hepática y fisicoquímico (no pertenece al grupo IV de la clasificación BCS), en cuyo caso requerirían un especial control terapéutico.

Además de la clasificación realizada basada en una gama de colores, vamos a realizar otra en función del “índice de peligrosidad” del fármaco. Este concepto no se refiere a que el fármaco sea peligroso intrínsecamente, si no a que si no se usa bien puede haber modificación importante de la respuesta al mismo.

El índice de peligrosidad se calcula como el sumatorio de la media de la puntuación dada por los expertos de cada factor activado en cada uno de los fármacos. Estos son los IP de cada fármaco:

Clorpromazina	2,64	Clotiapina	4,19	Pinazepam	4,24
Levomepromazina	3,68	Sulpirida	5,54	Clotiazepam	4,19
Flufenazina	3,68	Tiaprida	3,53	Hidroxicina	3,75
Perfenazina	4,17	Amisulpirida	4,12	Tiopental	3,75
Periciazina	4,59	Levosulpirida	4,06	Flurazepam	3,75
Pipotiazina	3,05	Litio	4,62	Flunitrazepam	3,75
Haloperidol	4,09	Risperidona	4,61	Triazolam	5,17
Droperidol	4,61	Aripiprazol	3,61	Lormetazepam	4,24
Sertindol	3,12	Paliperidona	4,65	Midazolam	4,17
Ziprasidona	4,05	Diazepam	3,75	Brotizolam	5,17
Lurasidona	6,57	Clordiazepóxido	3,69	Quazepam	3,75
Flupentixol	2,12	Medazepam	4,24	Loprazolam	4,24
Zuclopentixol	3,12	Oxazepam	3,75	Zopiclona	3,73
Pimozida	3,68	Clorazepato de K	4,19	Zolpidem	4,24
Loxapina	4,69	Lorazepam	4,19	Melatonina	4,64
Clozapina	4,05	Bromazepam	3,19	Clometiazol	3,23
Olanzapina	4,50	Clobazam	4,69	Escopolamina	3,75
Quetiapina	4,05	Ketazolam	4,69		
Asenapina	5,1	Alprazolam	4,24		

Tabla 2.- Índice de peligrosidad asociado a cada fármaco.

3.4.2. Análisis por factores

Una vez analizado y comentado cómo afectan los factores a cada fármaco completo, procedemos a comentar cada factor en general y su grado de afectación, dentro del grupo de medicamentos que nos ocupa, grupo N05: psicodélicos.

- EI: Edad infantil (niños): El uso de fármacos antipsicóticos o neurolépticos en niños y adolescentes ha sido y continúa siendo un tema controvertido por sus implicaciones éticas y por la dificultad para definir protocolos de tratamiento (García, 2001).
- EG: Edad geriátrica (ancianos): la necesidad de pautar un tratamiento psicofarmacológico es frecuente en el anciano dado que la eficacia en éstos es la misma que en otras edades, pero, sin embargo, es imprescindible conocer algunas diferencias y características propias del uso en esta edad, como, por ejemplo, las diferencias

farmacocinéticas y farmacodinámicas, las interacciones con otros fármacos (en estos pacientes no es nada infrecuente la polifarmacia) y la tolerancia a los efectos indeseables (el anciano es mucho más sensible a los efectos secundarios de los psicofármacos) (Chamorro, 2005).

- SX: Sexo: En el análisis realizado no hemos encontrado diferencia significativa en la respuesta terapéutica debida al sexo del paciente. De hecho, en nuestro trabajo sólo nos encontramos con este factor activado en la olanzapina porque destacamos que en las mujeres no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres porque se ha demostrado que la semivida de eliminación media en mujeres está prolongada en cierta medida.
- SP: Peso corporal (Sobrepeso/obesidad): En España, el consumo de psicofármacos es importante y en los últimos años se ha incrementado. Muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, la epilepsia, pueden producir un aumento o disminución de peso. Estos efectos secundarios podrían agravar una situación previa de obesidad e incluso provocar una ganancia ponderal en pacientes que al comenzar el tratamiento presentan peso normal, con el riesgo y complicaciones asociadas. Esta acumulación de grasa inducida puede contribuir también a la falta de adherencia a la medicación y, por tanto, a posibles recaídas de estos enfermos (Martínez de Moretín, 2013).
- PG: Patrón genético: Variaciones en el material hereditario de cada persona parecen afectar a la respuesta a los fármacos incluso pueden provocar la aparición de respuestas adversas a los mismos. Este factor se activa bastante en nuestro grupo de fármacos, por ejemplo, algunas diazepinas, lorazepam, sertindol, levomepromazina,... son medicamentos afectados por el patrón genético del paciente. En estos casos, la dosis óptima de fármaco y la frecuencia de administración se determinan para cada paciente de manera individual, ya que se ha observado que las dosis necesarias varían según las circunstancias clínicas y la respuesta individual al tratamiento.
- ER: Enfermedad renal: Este factor se encuentra activado en la mayoría de los fármacos de nuestro grupo objeto de estudio. La dosis óptima de fármaco y la frecuencia de administración deben determinarse para cada paciente, ya que se ha observado que las dosis necesarias varían según las circunstancias clínicas y la respuesta individual al fármaco (Sola, 2011). Por esto, hay que tener precaución con la administración de estos fármacos en pacientes que padezcan enfermedad renal porque se pueden alcanzar concentraciones muy tóxicas en el organismo humano.

- EH: Enfermedad hepática: Centrándonos en nuestro trabajo, la gran mayoría de los fármacos analizados cuentan con un “1” en la casilla que corresponde a EH. En pacientes con este tipo de patología hay que tener especial cuidado en el momento de administrar fármacos puesto que las alteraciones en la respuesta farmacológica son clínicamente importantes con ciertos fármacos, como: hipnóticos, ansiolíticos, entre otros. Puesto que el hígado está implicado en la biotransformación de la mayoría de los mismos, se produce un aumento de la concentración del fármaco que podría ser perjudicial para el individuo que padezca hepatopatología. Por esta razón se precisa un ajuste de la dosificación en este tipo de pacientes (Periañez, 2015).
- EM: Embarazo: La enfermedad mental durante el embarazo puede tener efectos por sí misma sobre el feto. Sin embargo, las posibles reacciones adversas de los psicofármacos hacen que sea muy difícil sopesar el riesgo-beneficio antes de tomar una decisión concerniente al uso de estos medicamentos en mujeres embarazadas. Como ejemplo, el uso de diazepam y alprazolam durante el primer trimestre aumenta el riesgo de hendidura palatina y labial. En el tercer trimestre las benzodiazepinas de vida media larga pueden causar hipotonía neonatal, apnea y baja puntuación en el test de Apgar. No parece que produzcan a largo plazo secuelas neurológicas o alteraciones del comportamiento. Los riesgos asociados tanto al uso de psicofármacos como a la enfermedad mental han de ser cuidadosamente sopesados y discutidos con los futuros padres. Asimismo, algunos de estos fármacos están claramente contraindicados. La *Food And Drug Administration* (FDA) ha clasificado los psicofármacos según la relación riesgo/beneficio, estableciendo cinco categorías, de menor a mayor riesgo. Son la A, B, C, D y X. Encontramos psicofármacos a partir de la categoría C, por lo que todos los psicofármacos refieren un riesgo importante para el feto y para la madre. Las benzodiazepinas son los fármacos de elección en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. Todos los derivados benzodiazepínicos son lipofílicos, por lo que atraviesan fácilmente las membranas. De esta forma se produce un rápido transporte placentario con significativa captación fetal de los mismos (González, 2000). Aunque nos referimos a un artículo con antigüedad, sabemos que el problema de administrar psicofármacos a mujeres embarazadas sigue siendo un tema de actualidad. Con toda la información científica disponible en la actualidad no se puede hacer más que recomendaciones de seguridad relativa individualizadas por paciente (Bertolín, 2009). Por esta razón, en nuestro trabajo están activadas todas las casillas respecto al embarazo para todos los fármacos comercializados en España que han sido partícipes de nuestro trabajo.

- AL/IA: Influencia de alimentos/ interacción con alimentos: Existen pocos psicofármacos que sufren variabilidad por los alimentos. Entre ellos encontramos ziprasidona, tiaprida cuya administración se recomienda realizarla con alimento porque mejora el perfil de absorción del fármaco, incrementando su biodisponibilidad, en algunos casos, hasta el 100%. Con lurasidona ocurre lo mismo, y además, este presenta una interacción con el zumo de pomelo por lo que no se recomienda su ingestión mientras se tome este medicamento. Esta limitación con zumo de pomelo ocurre en más fármacos como, por ejemplo, sulpirida. El problema del zumo de pomelo se basa en que inhibe una enzima que metaboliza algunos fármacos ingeridos, por lo que aumenta la concentración del fármaco en el organismo dando lugar a síntomas como si se tratara de una sobredosis.
- BA: Bebidas alcohólicas: Ningún psicofármaco comercializado en España se puede administrar en presencia de alcohol. La cerveza y el vino blanco incrementan las concentraciones de diazepam en plasma y su efecto puede retrasarse hasta por dos horas después. El whisky también afecta de la misma manera, pudiendo aumentar la concentración en plasma hasta en 90 minutos (Laisi, 1979). Todo esto se traduce en una potenciación de los efectos que producen estos fármacos lo que puede derivar en una sobredosis en la que peligraría la vida del paciente. El artículo que se refiere data de una fecha muy antigua pero cabe destacar que desde entonces ya se conocía el problema relacionado con la administración de psicofármacos y consumo de alcohol de manera coincidente.
- MA: Modo de administración: En el grupo terapéutico que hemos estudiado, psicofármacos, no suele condicionar la variabilidad en la respuesta.
- IM: Interacción con medicamentos: Son numerosas en este grupo de fármacos. Todos los psicofármacos que hemos analizado cuentan con numerosas interacciones con otros medicamentos que pueden traducirse en un aumento o disminución del efecto. Por lo que es muy importante conocer una a una todas las interacciones. En el caso del diazepam, por poner un ejemplo de un fármaco muy utilizado, se sabe que al ser administrado con antiácidos disminuye su absorción gastrointestinal, por lo que se espera la reducción de sus efectos. Por el contrario, la administración de estrógenos e isoniazida pueden exacerbar los efectos de las benzodiazepinas por su acción inhibitoria sobre la actividad enzimática.
- FQ: En este sector nos referimos a los fármacos que pertenecen al grupo IV de la clasificación BCS de Amidon, los cuáles se caracterizan por poseer una baja solubilidad y permeabilidad. Este factor condiciona mucho la biodisponibilidad del fármaco en el

organismo afectando bastante en la variabilidad terapéutica. En nuestro trabajo no hemos encontrado ningún fármaco que pertenezca a este grupo IV.

- RC: Ritmos circadianos: El único psicofármaco condicionado por ritmos circadianos de los que hemos trabajado es la melatonina. Presenta un perfil rítmico de producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos (Guerrero, 2007).

4. CONCLUSIONES

Con este Trabajo de Fin de Grado se ha avanzado en la catalogación de los psicolépticos, concluyendo que:

1. Según el índice de peligrosidad analizado, los fármacos más peligrosos de este grupo son lurasidona, sulpirida, brotizolam, triazolam y asenapina.
2. La edad supone un gran condicionante en la administración de medicamentos de este tipo.
3. La administración de psicofármacos supone un gran riesgo en embarazo y lactancia, estando muchos de ellos contraindicados por atravesar la placenta y excretarse en leche materna.
4. Alguno de ellos interaccionan con zumo de pomelo.
5. Ninguno de los psicolépticos comercializados en España se puede administrar cuando exista consumo de alcohol.
6. Todos cuentan con numerosas interacciones medicamentosas.
7. Son principios activos poco solubles pero bastante permeables, dada su lipofilia, lo que implica que ninguno de ellos pertenezca a la clase IV de la clasificación BCS.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2014]. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
2. Alonso ME, López M, Guerrero JL, Jung H, Familiar IM, Corona T. Farmacogenómica. *Rev. Neurología* 2004; 39 (11): 1064-1071.
3. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability vol. 12. 1995.
4. Arribas IA. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Academia de Farmacia "Reino de Aragón" 2010.
5. 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.
6. Basterra Gabarró M. Cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España.* 1999; 1: 97-106.
7. Belloso WH, Redal MA. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina (B. Aires).* 2010; 70 (3): 265-274.
8. Bertolín JM, Soler E. Uso de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia. *Rev. psiquiatr. salud ment.* 2009; 2 (3): 138-145.
9. Bustamante J. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: antipsicóticos y antiparasitarios. Trabajo Fin de Grado, Universidad de Sevilla, 2017.
10. Cabrerizo S, Docampo P. Alcohol y mezcla de fármacos: modalidad de abuso frecuente. *Arch. Argent. Pediatr (Buenos Aires).* 2010; 108(5): 57-74.
11. Chamorro L. Psicofármacos en el anciano. *Rev Clin Esp (Mad).* 2005; 205: 513-7.
12. Dand N, Ghadi R. BCS Class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *J. Control. Release.* 2017; 248: 71-95.
13. García A. Intercon: manual de prescripción racional de fármacos. Editores Médicos S.A. EDIMSA, Madrid, 2014.
14. García MM. Tratamientos antipsicóticos en niños y adolescentes. *ACEPSI.* 2001; 29 (1): 41-46.

15. Gil V, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; Du Pont Pharma: 1995. p.299-313.
16. González M, Mínguez L, González E. Embarazo y psicofármacos: Un embarazoso dilema. Informaciones psiquiátricas. 2000; 159.
17. González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Factores que afectan a la respuesta de los medicamentos. En: Fundamentos de la terapia medicamentosa. Madrid: BGA Asesores; 2010. p. 87-129.
18. Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. Investigación y ciencia. 2007; 1: 30-38.
19. Haus E, Smolensky MH. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. Am. J. Hypertens. 2001; 14: 280-290.
20. Juárez-Olguín H, Sandoval-Ramírez E, Guillé-Pérez A. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. Acta Pediatr. Mex. 2009;30(1):23-30.
21. Laisi U, Linnoila M, Seppälä T, Himberg J, Mattila MJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of diazepam with different alcoholic beverages. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 263-270.
22. Martínez de Moretin BE, Hernández M, Pérez S, Martínez JA. Influencia de la administración de psicofármacos en el aumento de peso corporal. Rev. Esp. Nutr. Hum. Diet. 2013; 17: 17-26.
23. McNamara P, Alcorn J. Proteína que Ata Predicciones en Infantes. AAPS Pharm. Sci. 2002; 4: 1-8.
24. Periañez L, Ventayol P. Fármacos en enfermos con hepatopatía crónica. Recomendaciones generales. Rev. esp. enferm. dig. 2015; 107: núm 2.
25. 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.
26. San Miguel MT, Vargas E, Martínez A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An. R. Acad. Nac. Farm. 2004; 70: 147-179.
27. Sola MD, Pagán FT, García EM. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. SESCAM. 2011; 12.
28. 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.
29. Unfried, E. Categorización del riesgo del uso de medicamentos en el embarazo según FDA. Revista fármacos. 2007; 20 (1-2) : 7.

30. Vila Jato JL. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas vol. I. Madrid: Síntesis; 2008.
31. Villanueva LA. El embarazo desde una perspectiva farmacológica. Rev. Hosp. Gral. Dr. M. Gea González. 2001; 4 (1-2): 32-38.