



# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE FARMACIA

Una nueva clasificación en función de las fuentes de  
variabilidad en la respuesta  
a grupos terapéuticos: Anestésicos, Analgésicos,  
Antiepilépticos y Antiparkinsonianos.

Rocío Moyano Moro

Sevilla, Febrero 2019



# 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: Anestésicos, Analgésicos,  
Antiepilépticos y Antiparkinsonianos.

**ALUMNA:** Rocío Moyano Moro

**FECHA:** Febrero 2019

**DEPARTAMENTO:** Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**TUTOR:** Dr. Antonio María Rabasco Álvarez

**TIPO DE PROYECTO:** Experimental



# ÍNDICE:

<b>1. <u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>1</b>
<b>1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS</b>	<b>1</b>
<b>1.2. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS</b>	<b>3</b>
<b><u>1.2.1. Fuentes de variabilidad relacionadas con el paciente y con la administración</u></b>	<b>3</b>
<b>1.2.1.1. Genética</b>	<b>3</b>
<b>1.2.1.2. Factores fisiológicos</b>	<b>4</b>
<b>a) <u>Edad pediátrica</u></b>	<b>4</b>
<b>b) <u>Edad geriátrica</u></b>	<b>5</b>
<b>c) <u>Sexo</u></b>	<b>7</b>
<b>d) <u>Peso corporal</u></b>	<b>7</b>
<b>e) <u>Embarazo</u></b>	<b>7</b>
<b>1.2.1.3. Factores patológicos</b>	<b>9</b>
<b>a) <u>Insuficiencia renal</u></b>	<b>9</b>
<b>b) <u>Insuficiencia hepática</u></b>	<b>9</b>
<b>1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1.5. Interacción con el alcohol</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico</b>	<b>11</b>
<b><u>1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos</u></b>	<b>12</b>
<b><u>1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración</u></b>	<b>12</b>
<b><u>1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco</u></b>	<b>13</b>
<b><u>1.2.5. Concurrencia de fuentes de variabilidad que van a denominar a un medicamento de especial control terapéutico</u></b>	<b>14</b>
<b>2. <u>OBJETIVOS</u></b>	<b>14</b>
<b>3. <u>METODOLOGÍA</u></b>	<b>16</b>
<b>4. <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u></b>	<b>18</b>
<b>4.1. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD</b>	<b>18</b>
<b>4.2. SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD</b>	<b>18</b>
<b>4.3. PANEL DE EXPERTOS</b>	<b>19</b>
<b>4.4. GRUPOS N01, N02, N03 Y N04</b>	<b>20</b>
<b><u>4.4.1. Análisis por fármacos</u></b>	<b>20</b>
<b><u>4.4.2. Análisis por factores</u></b>	<b>27</b>
<b>5. <u>CONCLUSIONES</u></b>	<b>30</b>
<b>6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>32</b>

## Resumen:

La adherencia a los tratamientos farmacológicos consiste en el cumplimiento del mismo: tomar la medicación de acuerdo con la dosificación y pauta prescrita. Para esto es necesario un amplio conocimiento de la Farmacología por parte del profesional.

Aun así, existen variaciones poblacionales farmacológicas a numerosos factores como eficacia, efectos secundarios, eliminación, etc., estudiadas en la mayoría de fármacos existentes. Es por ello, que aunque estas variabilidades se asumen como parte del proceso de actuación de los fármacos y aunque en un principio se hayan satisfecho las principales variaciones, la respuesta puede no ser la esperada. Es conveniente que los profesionales sanitarios actúen de manera coordinada con el fin disminuir la variabilidad de respuesta para que la prescripción de medicamento sea un proceso predecible.

La primera variabilidad a tener en cuenta es la adecuada selección del medicamento.

Por otro lado, otros aspectos que no tiene que ver con la variabilidad de respuesta farmacológica también afectan al resultado, como son: elaboración de la receta médica, disponibilidad del producto en la farmacia u almacén, la dispensación, la comprensión y adherencia por parte del paciente.

Otra variabilidad importante a destacar es como la expresión de secuencia de uniones con transportadores específicos y con enzimas biotransformadoras, no es la misma en toda la población; esto conlleva que aparezcan modificaciones en la respuesta, las cuales se asumían como inevitables, pero el poder conocerlas con anterioridad, nos permite avanzar en 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 nueva clasificación de los medicamentos en función de su respuesta a las mismas.

## Palabras clave:

Respuesta terapéutica, intervariabilidad, farmacocinética, farmacodinamia.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Se entiende por medicamento 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 o administrarse 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 debería ser la esperada en toda la población, pero existen muchos factores que actúan modificando la respuesta entre diferentes individuos.

Hubo un tiempo en que lo que hoy se conoce 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, el diseño de nuevos sistemas de administración de sustancias activas, 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).

Esta variabilidad también puede dar lugar a dos situaciones que son opuestas: que tras la administración de un medicamento aparezcan manifestaciones de efectos tóxicos o que no aparezca efecto terapéutico.

### **1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS**

Una herramienta muy útil cuya necesidad viene marcada desde los primeros estudios de utilización de medicamentos es la disposición de un sistema único e internacional de clasificación de fármacos para poder comparar sus características en los diferentes países.

Existen diversas posibilidades de clasificar los medicamentos: según su origen, vía de administración, indicación, por su estructura molecular y grupo químico, según su presentación, modo de acción, sistema en el que actúa, etc.

En 1976 se desarrolló por el *Nordic Council on Medicines* un sistema de clasificación en función de las características Anatómicas, Terapéuticas y Químicas de los fármacos. Se denomina clasificación ATC, siguiendo sus siglas inglesas. Inicialmente fue utilizado solo por

los países nórdicos y posteriormente fue adoptado por casi todos los países del mundo. Asimismo, es el sistema 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 que proponía la *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHRA), hace algunas décadas. Mantiene los tres primeros niveles comunes, pero la clasificación ATC incluye dos niveles adicionales: uno correspondiente al subgrupo químico-terapéutico y un quinto nivel que designa cada principio activo en particular. Con esto, un principio activo con diversas indicaciones terapéuticas o diferente forma farmacéutica puede tener varios códigos ATC (Bu, 2009).

Esta clasificación ATC consiste en un código alfa-numérico asignado a cada fármaco según el sistema anatómico donde actúa, su indicación terapéutica y su 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, en la Figura 1 recogemos el grupo terapéutico objeto de nuestro trabajo. Se trata del grupo N, Sistema Nervioso Central.

## 1.2. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

Aunque no es lo deseado, existen muchas situaciones en la que la respuesta que se produce tras administrar un medicamento no es la esperada, ya que se ve modificada por factores externos, incluso usando la misma dosis, dando evidencia de variabilidad individual de respuesta (González-Rodríguez y Rabasco, 2010).

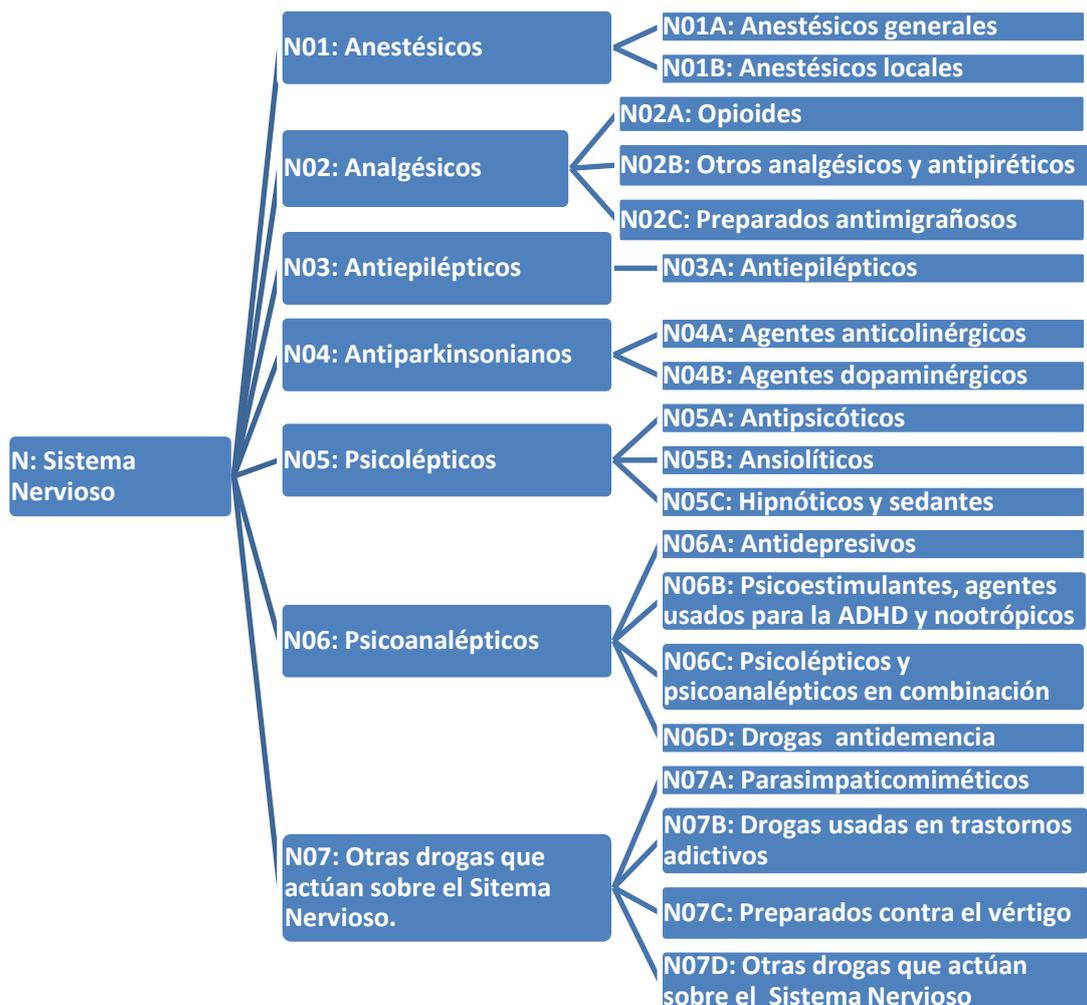


Figura 1.- Clasificación ATC de los medicamentos. Grupo N.

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

#### 1.2.1.1. Genética

Se trata de variaciones en el genoma humano que pueden afectar a la respuesta, causando variabilidades.

Ante la existencia de reacciones inesperadas en grupos de individuos o familiares, fue en 1959 cuando se empezó a usar por primera vez el término de “Farmacogenética”, de la mano de Friedrich Vogel. Se trata de una ciencia que busca entender como las diferencia en los genes y su expresión afectan a la respuesta del organismo tras la administración de un fármaco. Utiliza información genética (secuencia ADN, expresión génica...) con el propósito de explicar diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Actúa identificando la respuesta de los pacientes cuando se les administra un medicamento, con el fin de predecir eficacia y/o toxicidad.

Esta ciencia avanza a raíz de la de la presencia de variantes genéticas en genes que interviene en el metabolismo de fármacos y que pueden afectar a la respuesta de un paciente. Un ejemplo son los genes que codifican para familias de enzimas citocromo P450, algunos de los cuales participan en el metabolismo de la mayor parte de medicamentos usados en el ámbito clínico. En estos genes, las variantes pueden conducir a que el metabolismo y la eliminación sean más lentos, pudiendo producir acumulación del principio activo en el organismo con la consiguiente aparición de efectos secundarios. De forma contraria, variaciones genéticas pueden conllevar una eliminación más rápida, reduciendo la efectividad, haciendo necesario el uso de dosis más altas o planteamiento de tratamientos alternativos. (Arribas, 2010).

Basado en el conocimiento de esta ciencia se desarrolló el término ‘medicina personalizada’, que trata de ajustar la dosis y predecir el tratamiento más adecuado de manera individual, para garantizar la máxima eficacia y seguridad.

#### **1.2.1.2. Factores fisiológicos**

##### **a) Edad pediátrica:**

La consideración del niño, en especial el recién nacido, como un “adulto pequeño” ha dado lugar a numerosos casos de severa iatrogenia medicamentosa.

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, sus mecanismos de acción, la síntesis enzimática y la producción y distribución de los receptores. Estas modificaciones son máximas en la época perinatal con grandes cambios y necesidades adaptativas (Sturkenboom et al., 2008).

En recién nacidos, el pH intestinal esta aumentado debido a la menor secreción ácida gástrica. El vaciamiento gástrico se encuentra disminuido. La permeabilidad intestinal es mayor, por lo que aumenta la absorción intestinal. La flora microbiana es casi inexistente en neonatos, y presentan mayor absorción percutánea y conjuntival, por lo que la barrera primaria es más

accesible que en adultos. Todo esto supone que por regla general, la absorción siempre es mayor por cualquier vía.

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 (Alcorn y McNamara, 2003). Además, sus tejidos presentan mayor proporción de agua y lípidos, lo cual es importante a la hora de administrar fármacos lipófilos, ya que aumenta el volumen de distribución de estos, pudiendo depositarse en el tejido graso causando toxicidad. La barrera hematoencefálica es más permeable porque el encéfalo al nacer es de mayor tamaño en proporción con el resto del cuerpo.

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).

Por otro lado, la excreción renal también es menor en edad pediátrica, por estar disminuida la filtración glomerular y secreción tubular. Esto puede inducir acumulación y toxicidad de fármacos.

#### **b) Edad geriátrica:**

Con el envejecimiento, se producen cambios en todos estos ámbitos; algunos cambios tienen mayor relevancia clínica. El metabolismo y la excreción de muchos fármacos disminuyen, por lo que se requieren ajustes de las dosis de algunos medicamentos. Muy frecuentemente se desarrolla toxicidad, en forma lenta, porque las concentraciones de los fármacos consumidos en forma crónica tienden a elevarse gradualmente (Ruscín y Linnebur, 2016).

Estas variabilidades conducen a cambios farmacocinéticos en:

##### **- Absorción:**

Se observa aumento del pH gástrico asociado a la edad, enlentecimiento del vaciado. También disminuye la superficie de absorción, se altera la velocidad de disolución, originando una biodisponibilidad más baja.

Todo esto conlleva a síndromes de mala absorción y pancreatitis, y a que se vea disminuida la velocidad de 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 (Ruscín y Linnebur, 2016).

- Distribución:

Con el envejecimiento, la grasa corporal suele aumentar y el contenido total de agua en el organismo disminuye. El incremento de la grasa aumenta el volumen de distribución de fármacos muy lipofílicos (diazepam) y puede prolongar la semivida de eliminación.

La albuminemia disminuye y la concentración sérica de  $\alpha$ 1-gluco proteína ácida aumenta con la edad, pero no está claro el efecto clínico de estas modificaciones sobre la unión de los fármacos a las proteínas séricas.

- Metabolismo hepático:

El metabolismo hepático a través del sistema enzimático del citocromo P450 disminuye con la edad, por lo que los fármacos que se metabolizan vía hepática tienden a acumularse en el organismo.

En ancianos, la depuración hepática de los fármacos metabolizados en fase I es más prolongada. En general, los fármacos metabolizados en fase II no se ven afectados.

El metabolismo de primer paso (típicamente hepático, que se produce antes de que un fármaco alcance la circulación sistémica) también se ve afectado por el envejecimiento, y disminuye a partir de los 40 años de edad. Así, para una dosis oral dada, los ancianos pueden tener niveles más altos de medicamentos en la circulación (Ruscín y Linnebur, 2016).

- Excreción renal:

Uno de los cambios farmacocinéticos más importantes asociados con el envejecimiento es la disminución de la eliminación renal de los medicamentos. Después de los 30 años, la depuración de creatinina disminuye; no obstante, la reducción asociada con la edad varía significativamente de una persona a otra.

Otra variable es la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Dado que los ancianos suelen tener menos masa muscular y realizan menos actividad física, en consecuencia, producen menos creatinina. Estos cambios disminuyen el *clearance* renal. La importancia clínica depende de la magnitud de la contribución renal a la eliminación sistémica total del fármaco.

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 (Ruscín y Linnebur, 2016).

**c) Sexo:**

El sexo puede dar lugar a diferencias interindividuales en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos y, por tanto, a una diferente respuesta terapéutica. Por citar un ejemplo, se ha observado que durante el proceso de absorción la motilidad gastrointestinal está disminuida en las mujeres debido a las hormonas sexuales (Mearadji et al., 2001; Sadik et al., 2003).

La mujer posee mayor porcentaje de grasa corporal, por lo que la distribución de los fármacos se suele ver modificada. En las mujeres, los fármacos lipófilos presentan un volumen de distribución mayor que en los hombres, mientras que en los fármacos hidrófilos se produce el efecto contrario.

En lo que respecta al metabolismo, encontramos diferencias a nivel de las enzimas microsomales hepáticas, presentando el hombre 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. Además, la velocidad de filtración glomerular es menor en mujeres (Ibarra, 2014).

**d) Peso corporal:**

La obesidad es una enfermedad cada vez más frecuente, que se caracteriza por el aumento de grasa corporal. Por ello, la distribución de los fármacos puede modificarse apreciablemente. Afecta a parámetros como: volumen de distribución, el flujo sanguíneo o la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas componentes tisulares. (Medina-Gutiérrez y Lugo-Goytia, 2006).

Los fármacos lipófilos presentan un importante aumento del volumen de distribución por la gran cantidad de grasa corporal presente en el paciente obeso.

Es por todo esto, por lo que es necesario un reajuste de la posología de fármacos lipófilos en pacientes con obesidad. La dosificación 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:**

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos sustanciales en la madre, necesarios para el éxito del embarazo, pero que alteran la farmacocinética y la respuesta de muchos fármacos. Estas alteraciones deben ser consideradas por el médico para asegurar una terapéutica adecuada y segura tanto para la madre como para el gestante. Además, debido a que la gran

mayoría de fármacos atraviesan la barrera placentaria puede suponer un riesgo muy importante para el feto (Montané y Fernandez-Vallín, 1995).

Estas variaciones pueden afectar a:

- Absorción:

Oral: el pH salival disminuye durante el embarazo, pudiendo afectar a la absorción de fármacos administrados por vía sublingual. El pH del estómago también disminuye, pudiendo influir en el grado de ionización y por lo tanto en la absorción. El aumento de progesterona disminuye la motilidad intestinal, por lo que los fármacos pueden permanecer más tiempo en contacto con la superficie de absorción, lo que provoca una mayor absorción de fármacos que no sufren un intenso efecto de primer paso.

Pulmonar: aumenta el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo. La hiperventilación provoca en embarazadas una mayor velocidad de transporte a través de la membrana alveolar, esto debe tenerse en cuenta a la hora de administrar medicamentos vía inhalatoria (Montané y Fernandez-Vallín, 1995).

- Distribución: se pueden ver modificados diferentes factores:

1. Velocidad de perfusión: aumenta debido al incremento de gasto cardiaco; de esta manera se favorece la llegada de fármaco a la placenta, y por lo tanto el traspaso al feto.

2. Volumen de distribución: el agua corporal va incrementándose durante la gestación, así la concentración plasmática puede verse disminuida.

3. Unión a proteínas plasmáticas: en el embarazo disminuyen las proteínas plasmáticas, no pudiendo unirse el fármaco a ellas y aumentando la fracción libre de fármaco, dándose más efectos tóxicos.

- Biotransformación: la progesterona actúa como inductor del sistema microsomal hepático, esto puede disminuir la concentración de fármaco en el organismo.

- Excreción renal: se modifica debido a:

1. Flujo sanguíneo renal y filtrado glomerular aumentados. Fármacos cuya eliminación dependa de la excreción renal serán aclarados más rápidamente con la consiguiente disminución de sus concentraciones plasmáticas y terapéuticas.

2. El pH urinario se alcaliniza durante el embarazo, lo que conlleva mayor excreción de fármacos ácidos (barbitúricos, penicilinas, AAS...) (Montané y Fernandez-Vallín, 1995).

Se puede concluir que la administración de fármacos durante el embarazo es bastante compleja. Para lograr una terapéutica eficiente es necesario individualizar el tratamiento.

### **1.2.1.3. Factores patológicos**

#### **a) Insuficiencia renal:**

El riñón es responsable de la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas (fármacos). Teniendo en cuenta que la mayoría de fármacos se eliminan y sus metabolitos son eliminados vía renal, el deterioro de la función renal determina importantes cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La insuficiencia renal es una patología en la que existe un deterioro de los riñones. La administración de un fármaco a un paciente con insuficiencia renal generalmente conduce a un aumento del efecto terapéutico o acumulación del metabolito, llegando a altas concentraciones plasmáticas que pueden ser neurotóxicas.

El deterioro de la función renal afecta a la absorción, distribución y metabolismo, aunque la principal alteración es a nivel de la excreción.

Por normal general es necesario ajustar la dosis en caso de medicamentos de estrecho margen terapéutico, cuando hay una importante afectación renal y si el fármaco se elimina fundamentalmente por vía renal.

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 (Launay-Vacher et al., 2001; Czock et al., 2012).

#### **b) Insuficiencia hepática:**

Se define insuficiencia hepática como la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones normales. Las células hepáticas se dañan, lo que impide el correcto funcionamiento del órgano. La afectación varía con el tipo de patología y de unos pacientes a otros.

El hígado es el órgano donde se metabolizan la mayor parte de los fármacos y donde tiene lugar la excreción biliar, por lo que una enfermedad hepática conduce normalmente a una acumulación de fármaco porque disminuye la eliminación. Además, en enfermos hepáticos también suele estar reducida la excreción renal (Sola et al., 2011).

En el enfermo hepático hay una síntesis reducida de alfa 1-glicoproteína ácida, lo que ocasiona un incremento de la fracción libre de los fármacos que tengan tendencia a unirse a esta proteína, y acumulación de compuestos endógenos, como bilirrubina, que compiten con la unión a proteínas plasmáticas (UPP) de ciertos 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).

Sera necesario un ajuste de posología en función de la gravedad de la patología hepática, la depuración hepática asumiendo efecto de primer paso, el tipo de fármaco, etc. Se suele iniciar el tratamiento con dosis iniciales menores. Hay veces en que es muy útil la monitorización de las concentraciones plasmáticas.

#### **1.2.1.4. Interacción fármaco-alimento**

Una interacción fármaco-nutriente se define como una alteración en las propiedades cinéticas o dinámicas de un fármaco o de un nutriente al administrarse simultáneamente, o bien una alteración en el estado nutricional como consecuencia de la acción de un fármaco. Esta interacción puede alterar la respuesta terapéutica de un medicamento o poner en compromiso el estado nutricional del paciente. La interacción puede afectar la farmacocinética en cualquier aspecto: liberación, absorción, distribución, metabolismo o excreción.

Los factores que pueden dar lugar a interacción dependen del medicamento (dosis, semivida...) o del individuo. La principal población de riesgo son pacientes con desnutrición, fallo de algún órgano o en cuidados intensivos.

La absorción de fármacos se puede alterar en diferentes situaciones. Por ejemplo, al ingerir un alimento se aumentaría el tiempo de permanencia del fármaco en el estómago, o se pueden formar precipitados (tetraciclinas con calcio), o los alimentos pueden inducir su metabolismo o inhibirlo (zumo de pomelo), etc.

También la presencia de alimentos en el intestino modifica la motilidad intestinal, influyendo en la biodisponibilidad de un gran número de principios activos. Si aumenta la motilidad el tiempo de permanencia puede ser insuficiente, no alcanzándose las concentraciones deseadas.

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.

Además, la presencia de nutrientes en el estómago origina un aumento del pH del contenido gástrico. Este cambio puede provocar variaciones en el grado de ionización del fármaco y producir alteraciones en la estabilidad química y solubilización de los principios activos (Merino et al., 1999).

#### **1.2.1.5. Interacción con el alcohol**

Suelen ser poco conocidos los efectos adversos que puede provocar el consumo de alcohol y la administración de fármacos, y es una pregunta bastante habitual por parte de los pacientes

saber si pueden o no tomar alcohol con el tratamiento. Actualmente el consumo de alcohol se ha disparado, sobre todo en adolescentes.

Existen múltiples interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las principales son:

- Si el consumo de alcohol es de forma aguda (ocasional) conlleva una disminución del metabolismo de fármaco, pudiendo producir concentraciones plasmáticas superiores a las deseadas y aparición de efectos adversos.
- Inducción del metabolismo en alcoholismo crónico (consumo habitual). El abuso crónico de alcohol desemboca en alteraciones del aclaramiento hepático y modificaciones del flujo urinario, lo que modifica también la excreción de fármacos.
- También se puede recalcar la interacción con el paracetamol, que causará hepatotoxicidad.

Es importante destacar que la mayoría de las interacciones se dan con el uso de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central como antidepresivos o ansiolíticos. Los efectos adversos a estos fármacos aparecen también en alcoholismo agudo (González-González y Zúñiga-Lemusa, 2015).

#### **1.2.1.6. Incumplimiento terapéutico**

El incumplimiento terapéutico se refiere al uso inadecuado del medicamento. En ocasiones, la conducta del paciente no concuerda con las indicaciones prescritas por el médico. Las indicaciones hacen relación a la toma del medicamento, el seguimiento de dieta o la modificación del estilo de vida.

Las consecuencias del incumplimiento terapéutico son múltiples, si bien se pueden resumir en dos: ausencia de respuesta terapéutica o aparición de efectos adversos no deseados. La falta de eficacia hace que el médico, no conociendo el incumplimiento, pueda pensar que el diagnóstico o el tratamiento no sea el correcto, y someta al paciente a pruebas complementarias innecesarias, o a dosis más altas de las precisas. Todo esto puede acabar en el empeoramiento de la patología o incluso la muerte. Es en el área cardiovascular donde más imprudencias se producen a la hora de tomar medicamentos.

El farmacéutico tiene un papel clave para garantizar la adherencia terapéutica. Al acudir el paciente a la oficina de farmacia se facilita la comunicación en un clima de confianza, pudiendo dar consejos o indicaciones rigurosas. La atención farmacéutica es la manera más eficaz para resolver problemas de adherencia, ya que el farmacéutico es considerado como el profesional sanitario especialista en medicamentos. También cabe destacar la importancia del trabajo coordinado entre profesionales sanitarios, siempre buscando bienestar del paciente para mejorar las variabilidades asociadas a los tratamientos farmacológicos.

Las principales causas de incumplimiento terapéutico son: características del paciente y del régimen terapéutico, tipo de enfermedad, y el entorno familiar y social.

### **1.2.2. Fuentes de variabilidad relacionadas con los ritmos circadianos**

Un gran avance en la ciencia en el ámbito farmacológico es el conocimiento del momento exacto en el que el fármaco es más efectivo. Se ha demostrado que las funciones biológicas siguen ritmos circadianos que pueden influir en la respuesta farmacológica (Campos y Moreno, 2008).

La Cronofarmacología es una ciencia que estudia la interacción entre los procesos de 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".

La Cronoterapia se basa en la incorporación de los conocimientos de los ritmos circadianos al tratamiento farmacológico diario con el fin de conseguir una terapia más segura y eficaz. Se aplica principalmente en los siguientes casos:

- Si los síntomas son un factor de riesgo predecible.
- Cuando la relación eficacia/toxicidad de un fármaco está influenciada por determinantes cronobiológicos.
- Cuando las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden variar en función de ritmos circadianos. (Campos y Moreno, 2008).

### **1.2.3. Fuentes de variabilidad relacionadas con la vía de administración**

Se entiende por vías de administración las rutas que siguen los principios activos hasta llegar a su lugar de acción para poder actuar. La respuesta farmacológica (efecto y duración) está condicionada por la cantidad y el tiempo que el fármaco tarda en alcanzar y en abandonar el lugar de acción. La respuesta depende del fármaco, fundamentalmente sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, y de las características de su sistema de transporte (forma farmacéutica) y su formulación.

A la hora de diseñar una forma farmacéutica hay que tener en cuenta que cada vía de administración posee unas peculiaridades fisiológicas diferentes que condicionan la respuesta.

Los excipientes deben adaptarse a las características del lugar en el que se va a aplicar el medicamento. Con adecuada formulación del fármaco según la vía de administración, se puede variar la biodisponibilidad consiguiendo absorción modificada, ya puede ser rápida, lenta, prolongada o nula (por ejemplo, uso tópico sin absorción sistémica). Una vez absorbido

el fármaco, su distribución y eliminación no se verán influenciadas por la formulación normalmente (Olivera, 2014).

Al administrar una misma cantidad de fármaco por diferentes vías, las concentraciones plasmáticas varían en función del tiempo:

- Vía intravenosa: se alcanza instantáneamente la máxima concentración plasmática de principio activo; es, por ello, una vía de urgencia. Inconvenientes: administración incómoda, aparición de efectos secundarios por las altas concentraciones, efecto más corto en el tiempo que otras vías.

- Vía intramuscular: concentraciones plasmáticas rápidas, aunque también se pueden formular con sustancias oleosas para retrasar la liberación del principio activo y prolongar el efecto.

- Vía oral: tras la toma del medicamento tiene que transcurrir un tiempo hasta que se absorba y se alcancen las concentraciones plasmáticas deseadas. Esto supone un inconveniente, pero compensa la facilidad y comodidad de administración. En la mayoría de las ocasiones, la biodisponibilidad vía oral es menor que parenteral, ya que pueden afectar factores como alteración del pH gastrointestinal, tiempo de vaciado gástrico o pérdidas presistémicas.

- Vía tópica: al administrar un medicamento por esta vía puede ocurrir que no exista absorción, por lo que ejercerá su efecto en la zona aplicada. Si existiera absorción se podría conseguir efecto sistémico.

- Vía pulmonar: es la administración más usada en enfermedades pulmonares. Por esta vía se consigue un inicio rápido de acción. La principal desventaja es que la hora formular estos medicamentos hay que tener en cuenta la porción del tracto respiratorio donde queramos depositar el preparado, ya que esto determinara la eficacia o efectos tóxicos que pueda generar el principio activo (Maya, 2007).

#### **1.2.4. Fuentes de variabilidad relacionadas con el fármaco**

La absorción de los principios activos puede verse modificada por muchos factores. Entre ellos cabe destacar como más relevantes, su solubilidad y su permeabilidad. A este respecto Gordon Amidon y colaboradores propusieron en 1995 el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), por sus siglas en inglés (Amidon et al., 1995). Está basado en agrupar los fármacos, considerando los parámetros de solubilidad y permeabilidad a través de las membranas biológicas, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción (Baena y Ponce, 2008). En la figura 2 se recogen las 4 posibilidades existentes.



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

Los fármacos que pertenecen a la clase IV de esta clasificación poseen baja solubilidad acuosa y baja permeabilidad, lo que supone un verdadero problema para conseguir una efectividad adecuada por vía oral (González y Cabrera, 2015).

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

Existen algunos fármacos sobre los que influyen numerosas fuentes de variación y por tanto se deben vigilar exhaustivamente. Son los que se podrían denominar de “riesgo global” (GL). Son aquellos en los que su respuesta terapéutica se ve influenciada por determinados factores tales como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, patrón genético y, además, pertenecer a la clase IV de la clasificación BCS. Cuando estos cuatro factores estén activados de manera simultánea, el medicamento afectado será considerado como de “especial control terapéutico”.

## **2. OBJETIVOS**

Este trabajo forma parte de un proyecto promovido por la Cátedra Avenzoar. Se está trabajando en el diseño de una plataforma que reúna las diferentes variables que afectan a los fármacos que estén comercializados en España y que pueden suponer un riesgo en su utilización. En este Trabajo Fin de Grado, se estudiarán los fármacos del grupo N de la clasificación ATC, en concreto en los subgrupos:

- N01: que corresponde con los fármacos anestésicos locales.

- N02: los analgésicos, que a su vez se dividen en: opioides (N02A), otros analgésicos y antipiréticos (N02B), en preparados antimigrañosos (N02C).

- N03: los antiepilépticos.

- N04, los antiparkinsonianos, centrándonos en los agentes anticolinérgicos (N04A).

El objetivo es ofrecer una nueva clasificación de los medicamentos basada en datos de la mayor o menor variabilidad que presenten. Para ello, se van a analizar quince factores que afectan la respuesta terapéutica, previamente establecidos por el grupo de investigación. De este modo, cada fármaco quedará identificado por un código binario compuesto por 15 dígitos. Esta recopilación complementará las bases de datos y programas informáticos que utilizan las Oficinas de Farmacia.

Paralelamente, se recabará información sobre el paciente en cuestión, que quedará recogida a través de otro código binario. El objetivo global de este proyecto es conocer en el momento de la dispensación, las limitaciones que pueden suponer la administración del fármaco en cada paciente al cruzar los datos del paciente y del medicamento. Además, sería muy recomendable que el médico también tuviera alcance a este programa en el momento de la prescripción. Con todo ello se pretende conseguir un tratamiento adecuado a cada paciente de manera individual y evitar yatrogenia.

Previamente, se han realizado 2 Trabajos Fin de Grado incluidos dentro de este proyecto (Bustamante, 2017; Muriel, 2018). Cabe destacar el interés despertado por estos estudios a nivel internacional, dado el alto número de consultas realizadas sobre los mismos. En la Figura 3 se recogen algunos datos al respecto.

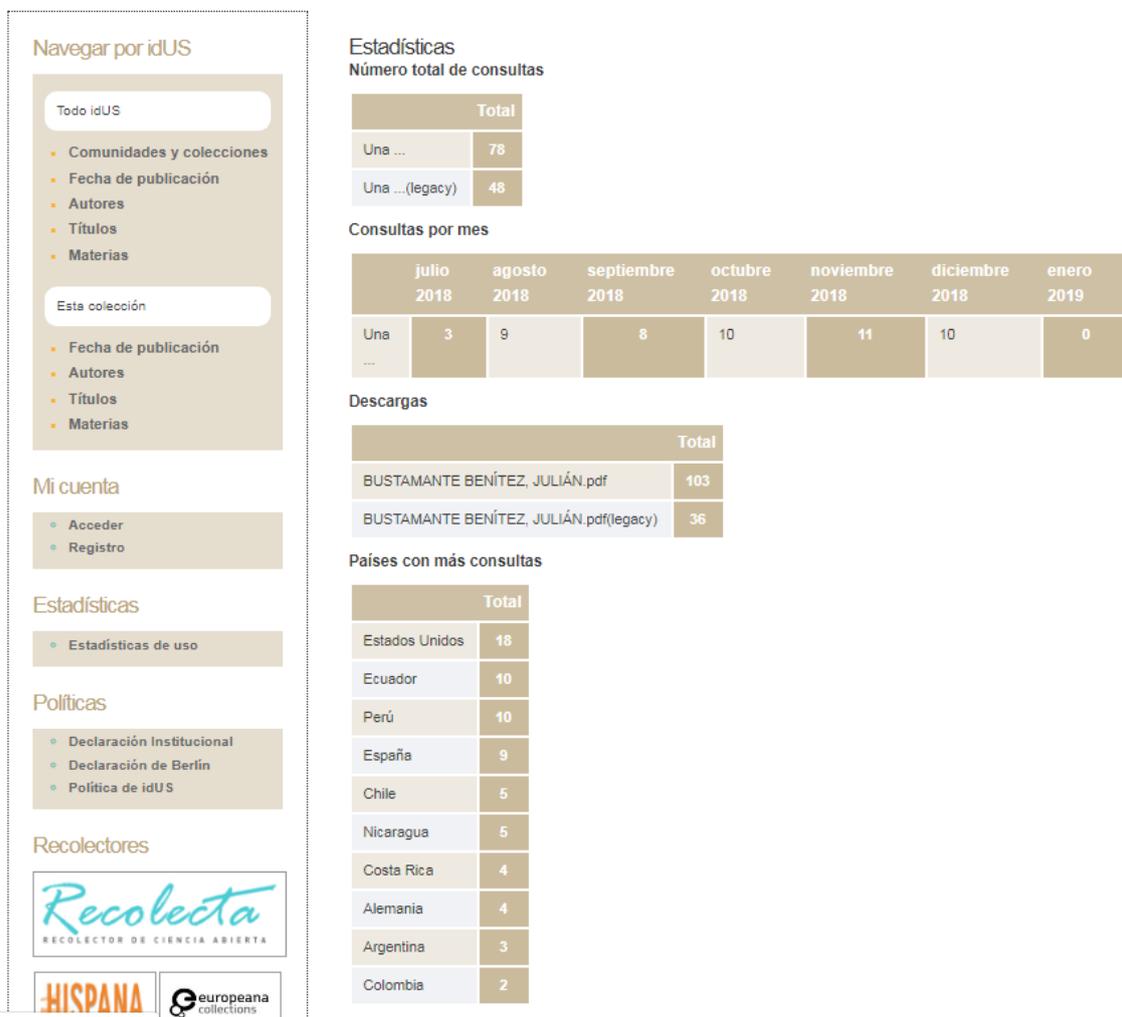


Figura 3.- Número total de descargas y consultas del Trabajo Fin de Grado de Bustamante (2017), según <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/64778/statistics>, a 14 de enero de 2019

### 3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha utilizado el programa “Fármacos Avenzoar” (<http://farmacos.catedraavenzoar.es>). Esta página web consta de unas tablas que se irán completando a lo largo del trabajo. En las columnas se muestran las diferentes variables que puede afectar a la respuesta terapéutica y en las filas, los fármacos a estudiar. El resultado se expresa rellenando las tablas, de manera que aparecerá un “1” en caso afirmativo, es decir, que la variable que se mide afecte significativamente a la respuesta terapéutica o por el contrario, cuando las variables no condicionen la respuesta, aparecerá un “0”. En la Figura 4 se

visualiza el aspecto de la pantalla de trabajo de la aplicación.

The screenshot shows the 'Fármacos Avenzoar' application interface. At the top, there is a navigation bar with four options: 'Mi Cuenta' (yellow person icon), 'Fármacos' (green pill icon), 'Administración' (purple gear icon), and 'Ayuda' (blue question mark icon). Below the navigation bar, the 'Clasificación ATC' section is visible, with a dropdown menu showing 'N - SISTEMA NERVIOSO', 'N02 - ANALGESICOS', and 'N02A - OPIOIDES'. The 'N02A - OPIOIDES' option is selected, leading to a table titled 'N02AA - Alkaloides Naturales Del Opio'. The table has a header 'EIEGSXSPPGEREHMALBAMAIMIAFQRCGL' and a list of subgroups with their corresponding values.

	EIEGSXSPPGEREHMALBAMAIMIAFQRCGL
N02AA01 - Morfina	0
N02AA02 - Opio	0
N02AA03 - Hidromorfona	1 1 0 0 0 1 1 1 0 1 1 1 0 0 0 0
N02AA04 - Nicomorfina	0
⚠ N02AA05 - Oxycodona	1 1 1 1 0 1 1 1 0 1 1 1 0 0 0 0
N02AA08 - Dihidrocodeína	1 1 1 0 1 1 1 1 0 1 0 1 0 0 0 0

Figura 4.- Detalle de la aplicación Fármacos Avenzoar

Los fármacos en los que nos hemos centrado en este trabajo son los del grupo N, concretamente los medicamentos comercializados en España que aparecen en los subgrupos N01, N02, N03 y N04. La información ha sido recopilada del sistema BCS, diversos artículos científicos y de las fichas técnicas de los fármacos pertenecientes a dichos subgrupos, a las cuales se accede desde la página web de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA).

La metodología seguida para realizar este proyecto fin de grado se basa en efectuar una revisión bibliográfica con el fin de obtener datos publicados recientemente. Se han usado palabras claves en castellano y en inglés, como: farmacocinética, farmacodinamia, embarazo, obesidad, interacciones, etc.

Las bases bibliográficas usadas son: Google académico, PubMed/Medline, ScienceDirect y Dialnet.

Una vez reunida la información necesaria, hemos hecho uso de la clasificación ATC para elaborar una nueva clasificación de fármacos anestésicos, analgésicos, antiepilépticos y antiparkinsonianos introduciendo los factores de variabilidad con el fin de establecer a cada tipo de paciente concreto un tratamiento seguro y eficaz.

#### **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **4.1. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUENTES DE VARIABILIDAD**

Para cumplir con el objetivo de este trabajo fin de grado tenemos que seleccionar y agrupar las fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos. En la introducción hemos nombrado la gran cantidad de variables que existen. En esta porción del documento seleccionamos las variables más relevantes y recurrentes que afectan a la repuesta de la mayoría de los medicamentos consultados.

##### **4.2. SISTEMA BINARIO APLICADO A LAS FUENTES DE VARIABILIDAD**

Ya seleccionadas las fuentes de variabilidad que queremos priorizar, nos centramos en nuestros grupos de fármacos a estudiar, el grupo N (sistema nervioso) específicamente en N01 (anestésicos), N02 (analgésicos), N03 (antiepilépticos) y N04 (antiparkinsonianos) de la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) .

Continuamos aplicando un código binario a cada uno de ellos. Completamos las tablas, rellenando cada cuadro en función de la afectación de las variables a cada principio activo. Al finalizar, podremos encontrarnos con los siguientes valores:

- 0: Hemos marcado el fármaco como apropiado (sin riesgo evidente de utilización) para la situación concreta que recoge el correspondiente código.
- 1: El fármaco posee alto riesgo de variabilidad en la respuesta terapéutica o riesgo evidente de 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.

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 pondrá 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”.

#### **4.3. PANEL DE EXPERTOS**

El equipo de investigación dirigido por mi tutor ha realizado una encuesta contando con la colaboración de diferentes profesionales relacionados con el mundo del medicamento. Este “panel de expertos” ha cuantificado los anteriores factores que afectan a la respuesta del medicamento en una escala de 1 a 10 según la importancia que ellos consideraran, siendo 1 muy poca importancia y 10 máxima importancia. Estas personas han colaborado desde el anonimato. En la columna de la izquierda aparecen los factores de variabilidad analizados.

	media	SD	mínimo	máximo	Moda
Edad infantil	8,13	2,18	2	10	10
Edad geriátrica	7,74	2,19	3	10	10
Sexo	4,51	2,37	1	9	7
Sobrepeso	6,23	1,80	3	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, valor máximo y moda.*

#### **4.4. FÁRMACOS INCLUIDOS EN LOS GRUPOS N01, N02, N03 Y N04.**

##### **4.4.1. Análisis por fármacos**

Una vez realizado el estudio pormenorizado de todos los fármacos en estudio, procedemos a estudiar los resultados, comenzando con un análisis por filas, es decir, observando globalmente fármaco a fármaco. Para hacer esta clasificación usaremos distintos colores:

- 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 activada (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).

En la Figura 5 se recogen los datos obtenidos para los anestésicos generales, hidrocarburos halogenados, barbitúricos, anestésicos opioides y otros anestésicos generales. En la última columna figura un valor que se obtiene a través de un sumatorio de los factores que están activados (tienen un 1), teniendo en cuenta los valores de “peligrosidad” obtenidos a través de las encuestas a los paneles de expertos. Cuanto más alto sea este valor, más proclive será el fármaco a dar lugar a iatrogenia. Visto desde otra vertiente, serán fármacos que el sanitario deberá vigilar con cuidado dadas sus características.

N	SISTEMA NERVIOSO	N01AA	Éteres	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
N01	ANESTÉSICOS	N01AA01	Dietiléter																	0
N01A	ANESTÉSICOS GENERALES	N01AA02	Viniléter																	0
		N01AB	Hidrocarburos Halogenados	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
		N01AB01	Halotano																	0
		N01AB02	Cloroformo																	0
		N01AB04	Enflurano																	0
		N01AB05	Tricloroetileno																	0
		N01AB06	Isosflurano	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0,47
		N01AB07	Desflurano	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,2
		N01AB08	Sevoflurano	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0,53
		N01AF	Barbitúricos, Monoterapia	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
		N01AF01	Metohexital																	0
		N01AF02	Hexobarbital																	0
		N01AF03	Tiopental	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,53
		N01AG	Barbitúricos en Combinación con Otras Drogas	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
		N01AG01	Narcobarbital																	0
		N01AH	Anestésicos Opioides	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
		N01AH01	Fentanilo	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,47
		N01AH02	Alfentanilo	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0,60
		N01AH03	Sufentanilo	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,53
		N01AH04	Fenoperidina																	0
		N01AH05	Anileridina																	0
		N01AH06	Remifentanilo	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0,60
		N01AH51	Fentanilo, Combinaciones con																	0
		N01AX	Otros Anestésicos Generales	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	
		N01AX03	Ketamina	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0,40
		N01AX04	Propanidid																	0
		N01AX05	Alfaxalona																	0
		N01AX07	Etomidato	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0,53
		N01AX10	Propofol	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0,80
		N01AX11	Oxibato de Sodio																	0
		N01AX13	Óxido Nitroso	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0,40
		N01AX14	Esketamina																	0
		N01AX15	Xenón																	0
		N01AX63	Óxido Nitroso, Combinaciones																	0

Figura 5.- Anestésicos generales: Hidrocarburos halogenados, barbitúricos, anestésicos opioides, otros anestésicos generales.

Antes de comenzar, es conveniente mencionar que a diferencia de otros grupos terapéuticos, la gran parte de fármacos estudiados en nuestra investigación están marcados con el color rojo. Esto es debido a que los grupos y subgrupos estudiados son de riesgo crítico relevante, ya que son, en su mayor parte medicamentos sometidos a un control muy estricto, incluso estupefacientes, cuya principal diana terapéutica es el Sistema Nervioso Central. Esto hace

que sean susceptibles de diversas interacciones medicamentosas. El embarazo y la edad infantil son unas variables que se ven muy afectadas en estos principios activos, estando en su mayoría contraindicados durante la gestación y lactancia.

Analizando los datos obtenidos, se observa que durante el embarazo solo podría administrarse óxido nitroso, y en niños, óxido nitroso, isoflurano o desflurano (inhalados), los cuales se caracterizan por un rápido comienzo de acción y rápida recuperación.

Alfentanilo, etamina y propofol pueden verse afectados por cambios en los ritmos circadianos.

El alcohol afecta a la farmacocinética de todos los anestésicos generales. Es importante evitar el consumo de bebidas alcohólicas los días previos a la aplicación de estos fármacos.

Por otra parte, se aconseja en los pacientes con enfermedades renales (ER) y hepáticas (EH), que se estudie el reajuste de posología.

Sevoflurano y óxido nitroso están contraindicados también en pacientes con susceptibilidad genética, conocida o sospechada, de hipertermia maligna.

N02A OPIOIDES		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
<b>N02AA</b>	<b>Alcaloides Naturales Del Opio</b>																
N02AA01	Morfina																
N02AA02	Opio																
N02AA03	Hidromorфона	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0,53
N02AA04	Nicomorfina																
N02AA05	Oxicodona	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0,67
N02AA08	Dihidrocodeína	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0,60
N02AA10	Papavereto																
N02AA51	Morfina, Combinaciones																
N02AA55	Oxicodona, Combinaciones																
N02AA58	Dihidrocodeína, Combinaciones																
N02AA59	Codeína, Combinaciones Excluidos Psicolépticos																
N02AA79	Codeína, Combinaciones con Psicolépticos																
<b>N02AB</b>	<b>Derivados de la Fenilpiperidina</b>																
N02AB01	Cetobemidona																
N02AB02	Petidina (meperidina)	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0,53
N02AB03	Fentanilo	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0,67
N02AB52	Petidina, Combinaciones Excluidos Psicolépticos																
N02AB72	Petidina, Combinaciones con Psicolépticos																
<b>N02AC</b>	<b>Derivados de la Difenilpropilamina</b>																
N02AC01	Dextromoramida																
N02AC03	Piritramida																
N02AC04	Dextropropoxifeno																
N02AC05	Becitramida																
N02AC52	Metadona, Combinaciones Excluidos Psicolépticos																
N02AC54	Dextropropoxifeno, Combinaciones Excluidos Psicolépticos																
N02AC74	Dextropropoxifeno, Combinaciones con Psicolépticos																
<b>N02AD</b>	<b>Derivados Del Benzomorfono</b>																
N02AD01	Pentazocina																
N02AD02	Fenazocina																
<b>N02AE</b>	<b>Derivados de la Oripavina</b>																
N02AE01	Buprenorfina	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0,40
<b>N02AF</b>	<b>Derivados Del Morfinano</b>																
N02AF01	Butorfanol																
N02AF02	Nalbufina																
<b>N02AG</b>	<b>Opioides en Combinación con Antiespasmódicos</b>																
N02AG01	Morfina con Antiespasmódicos																
N02AG02	Cetobemidona con Antiespasmódicos																
N02AG03	Petidina con Antiespasmódicos																
N02AG04	Hidromorфона con Antiespasmódicos																

Figura 6.- Analgésicos opioides: Alcaloides naturales del opio, derivados de: fenilpiperidina, difenilpropilamina, benzomorfono, oripavina, morfinano y opioides en combinación con antiespasmódicos.

Propofol, con un factor de 0,8 es el anestésico más susceptible de sufrir modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En la Figura 6 se detallan los analgésicos opioides: alcaloides naturales del opio, derivados de: fenilpiperidina, difenilpropilamina, benzomorfolano, oripavina, morfina y opioides en combinación con antiespasmódicos.

La edad es una condicionante a tener en cuenta a la hora de administrar analgésicos ya que los cambios fisiológicos ocurridos tanto durante la infancia como en la edad geriátrica pueden alterar frecuentemente la respuesta de estos fármacos.

Oxicodona y dihidrocodeína pueden causar interacción con hormonas sexuales, que pueden provocar variabilidades entre ambos sexos.

EH y ER se encuentran activadas en diversos casos, por lo que se aconseja que los pacientes que utilicen este grupo terapéutico examinen su funcionalidad renal y hepática, con el fin de reajustar su posología si fuera necesario.

Durante el embarazo están contraindicados estos grupos de analgésicos.

Buprenorfina se presenta como comprimidos sublinguales. Dado que los alimentos pueden modificar su absorción, se recomienda no tomarlo con comidas ni bebidas.

Existe una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del fentanilo. En el caso de la codeína, las diferencias genéticas en la expresión de la enzima CYP2D6, dan como resultado un riesgo de falta de eficacia en metabolizadores lentos y un riesgo de toxicidad por opiáceos en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos.

El alcohol afecta a la farmacocinética de todos los analgésicos. Es importante evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Oxicodona, petidina y fentanilo son compuestos muy liposolubles, pudiendo acumularse en el tejido graso. En casos de obesidad puede ser necesario ajustar la dosis.

Oxicodona y fentanilo, con un factor de 0,67 son los analgésicos más susceptibles de sufrir modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Ambos son estupefacientes con estricto control en las oficinas de farmacia.

N02AX Otros Opioides		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N02AX01	Tilidina																0
N02AX02	Tramadol	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0,53
N02AX03	Dezocina																0
N02AX05	Meptazino																0
N02AX06	Tapentadol	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0,33
N02AX52	Tramadol, Combinación con																0
<b>N02B OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS</b>																	
N02BA Ácido Salicílico y Derivados		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N02BA01	Ácido Acetilsalicílico	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0,53
N02BA02	Aloxiprina																0
N02BA03	Salicilato de Colina																0
N02BA04	Salicilato de Sodio																0
N02BA05	Salicilamida	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0,53
N02BA06	Salsalato																0
N02BA07	Etenzamida																0
N02BA08	Salicilato de Morfina																0
N02BA09	Dipirocetilo																0
N02BA10	Benorilato																0
N02BA11	Diflunisal																0
N02BA12	Salicilato de Potasio																0
N02BA14	Guacetisal																0
N02BA15	Carbasalato de Calcio																0
N02BA16	Salicilato de Imidazol																0
N02BA51	Ácido Acetilsalicílico, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BA55	Salicilamida, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BA57	Etenzamida, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BA59	Dipirocetilo, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BA65	Carbasalato de Calcio, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BA71	Ácido Acetilsalicílico, Combinaciones con Psicodépticos																0
N02BA75	Salicilamida, Combinaciones con Psicodépticos																0
N02BA77	Etenzamida, Combinaciones con Psicodépticos																0
N02BA79	Dipirocetilo, Combinaciones con Psicodépticos																0
N02BB Pirazolonas		EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL
N02BB01	Fenazona	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,20
N02BB02	Metamizol Sódico (dipirona)	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0,53
N02BB03	Aminofenazona																0
N02BB04	Propifenazona	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0,47
N02BB05	Nifenazona																0
N02BB51	Fenazona, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BB52	Metamizol Sódico, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BB53	Aminofenazona, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0
N02BB54	Propifenazona, Combinaciones Excluidos Psicodépticos																0

Figura 7.- Otros analgésicos y antipiréticos: ácido salicílico y derivado, pirazolonas.

Continuamos con analgésicos, por lo que se aplica todo lo explicado en la anterior figura.

Recientemente se han producido varios casos de muerte por agranulocitosis y neutropenia tras la administración de metamizol (Nolotil®) en pacientes británicos (AMPS, 2018). Tras muchos estudios se ha prohibido la comercialización de Nolotil® en varios países, incluyendo EEUU, Gran Bretaña y Suecia. En España se advierte sobre no dispensar metamizol a pacientes extranjeros a lo que no es posible realizar controles (AEMPS, 2018). Con esto se restringe la dispensación de este fármaco a turistas en farmacias españolas.



N02CC05	Almotriptán	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
N02CC06	Eletriptán	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0,27	
N02CC07	Frovatriptán	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0,47	
N02CX	Otros Preparados Antimigrañosos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N02CX01	Pizotifeno	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,33	
N02CX02	Clonidina	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0,40		
N02CX03	Iprazocromo																		0	
N02CX05	Dimetotiazina																		0	
N02CX06	Oxetorona																		0	
<b>N03 ANTIEPILÉPTICOS</b>																				
<b>N03A ANTIEPILÉPTICOS</b>																				
N03AA	Barbitúricos y Derivados	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AA01	Metilfenobarbital																			0
N03AA02	Fenobarbital	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0,60
N03AA03	Primidona	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0,67
N03AA04	Barbexaclona																			0
N03AA30	Metarbital																			0
N03AB	Derivados de la Hidantoína	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AB01	Etotoína																			0
N03AB02	Fenitoína	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,60
N03AB03	Amino (difenilhidantoína) Ácido Valérico																			0
N03AB04	Mefenitoína																			0
N03AB05	Fosfenitoína																			0
N03AB52	Fenitoína, Combinaciones con																			0
N03AB54	Mefenitoína, Combinaciones con																			0
N03AC	Derivados de la Oxazolidina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AC01	Parametadiona																			0
N03AC02	Trimetadiona																			0
N03AC03	Etadiona																			0
N03AD	Derivados de la Succinimida	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AD01	Etosuximida	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0,47
N03AD02	Fensuximida																			0
N03AD03	Mesuximida																			0
N03AD51	Etosuximida, Combinaciones con																			0
N03AE	Derivados de la Benzodiazepina	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AE01	Clonazepam	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,33
N03AF	Derivados de la Carboxamida	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AF01	Carbamazepina	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,47
N03AF02	Oxcarbazepina	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,53
N03AF03	Rufinamida	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,53

Figura 9.- Otros preparados antimigrañosos; Antiepilepticos: barbitúricos, derivados de la hidantoína, oxazolidina, succinimida, benzodiazepina y carboxamida.

El uso de antiepilepticos conlleva riesgo crítico relevante. Las variables que más afectan a estos fármacos son la edad, embarazo enfermedades hepáticas, alcohol e interacciones medicamentosas destacadas.

Fenobarbital y primidona pueden sufrir modificaciones importantes debido a su baja permeabilidad, que los encasilla en la clase III de la clasificación BCS de Amidon (Takagi et al., 2006).

En los fármacos fenobarbital, primidona, fenitoína y todos los derivados de la carboxamida las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, consideradas como “rango terapéutico”, varían considerablemente de forma interindividual.

Fenobarbital es el único principio activo estudiado en este Trabajo Fin de Grado que tiene activado el factor global, ya que frecuentemente se producen cambios en su respuesta debido a los factores EH, ER, PG y FQ. Recordemos que la activación simultánea de estos 4 factores hace que el fármaco en cuestión deba considerarse como de especial control de utilización.

N03AF03	Rufinamida	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,53
N03AF04	Eslicarbazepina	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0,53	
N03AG	Derivados de los Ácidos Grasos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL	0,00		
N03AG01	Ácido Valproico	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0,67	
N03AG02	Valpromida																		0	
N03AG03	Ácido Aminobutírico																		0	
N03AG04	Vigabatrina	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,27	
N03AG05	Progabida																		0	
N03AG06	Tiagabina	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13	
N03AX	Otros Antiepilépticos	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N03AX03	Sultiamo																		0	
N03AX07	Fenacemida																		0	
N03AX09	Lamotrigina	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0,60	
N03AX10	Felbamato																		0	
N03AX11	Topiramato	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0,53	
N03AX12	Gabapentina	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0,47	
N03AX13	Feneturida																		0	
N03AX14	Levetiracetam	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,40	
N03AX15	Zonisamida	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0,33	
N03AX16	Pregabalina	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,40	
N03AX17	Estiripentol	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0,40	
N03AX18	Lacosamida	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,27	
N03AX19	Carisbamato																		0	
N03AX21	Retigabina																		0	
N03AX22	Perampanel	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,33	
N03AX30	Beclamida																		0	
<b>N04 ANTIPARKINSONIANOS</b>																				
<b>N04A AGENTES ANTICOLINÉRGICOS</b>																				
N04AA	Aminas Terciarias	EI	EG	SX	SP	PG	ER	EH	EM	AL	BA	MA	IM	IA	FQ	RC	GL			
N04AA01	Trihexifenidilo																		0	
N04AA02	Biperideno	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,20	
N04AA03	Metixeno																		0	
N04AA04	Prociclidina	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,20	
N04AA05	Profenamina																		0	
N04AA08	Dexetimida																		0	
N04AA09	Fenglutarimida																		0	
N04AA10	Mazaticol																		0	
N04AA11	Bornaprina																		0	
N04AA12	Tropatepina																		0	

Figura 10.- Antiepilépticos: derivados de los ácidos grasos y otros antiepilépticos; antiparkinsonianos: agentes anticolinérgicos.

Se puede concluir que el ácido valproico, con factor medio de 0,67, es el antiepiléptico más vulnerable a sufrir modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas debido a las variables estudiadas.

En pacientes de edad avanzada están contraindicados los agentes anticolinérgicos; en caso necesario se administrarán agentes dopaminérgicos.

#### 4.4.2. Análisis por factores

EI: Edad (Pediatría)  
 EG: Edad (Geriatría)  
 SX: Sexo  
 SP: Peso Corporal (Sobrepeso / Obesidad)  
 PG: Patrón Genético  
 ER: Enfermedad Renal  
 EH: Enfermedad Hepática  
 EM: Embarazo  
 AL: Influencia de los Alimentos  
 BA: Influencia del Alcohol  
 MA: Modo de Administración  
 IM: Interacción con Medicamentos  
 IA: Interacción con Alimentos  
 FQ: Sistema BCS  
 RC: Ritmos Circadianos  
 GL: Global

Hasta ahora hemos analizado y comentado como influyen los factores a cada fármaco en particular. En este apartado realizaremos un estudio por columnas para estudiar los factores de variabilidad. La metodología a seguir para el análisis será sumar todos los “1” de cada factor activado en los distintos subgrupos, clasificándolos por los mismos colores que usamos en el análisis por filas. De este modo podremos cuantificar la relevancia de cada factor dentro los subgrupos estudiados (N01, N02, N03,

N04). Posteriormente realizaremos el promedio de los mismos. A continuación se muestran los valores resultantes (sumatorio y promedio, respectivamente) para los diferentes grupos terapéuticos:

**N01 (anestésicos generales):**

EI: 10 (0,83)	ER: 7 (0,58)	MA: 8 (0,66)
EG: 6 (0,50)	EH: 9 (0,75)	IM: 12 (1)
SX: 1 (0,08)	EM: 11 (0,91)	IA: 3 (0,25)
SP: 6 (0,50)	AL: 3 (0,25)	FQ: 2 (0,17)
PG: 2 (0,17)	BA: 12 (1,00)	RC: 4 (0,33)

*Tabla 2.- Sumatorio y promedio de los factores activados en anestésicos generales.*

Observamos que los factores que más se activan en este grupo N01 anestésicos generales son: BA y IM, con 12 activaciones de los 12 fármacos de este grupo comercializados en España, resultando un promedio de 1,00. Esto quiere decir que todos los anestésicos generales interaccionan con otros medicamentos, por lo que hay que tener especial control para evitar interacciones medicamentosas perjudiciales. Por otra parte, en ambos tipos de intoxicaciones etílicas (aguda y crónica) el metabolismo de los anestésicos se encuentra alterado. La dosis en pacientes agudos debe reducirse un 50%, y en pacientes crónicos aumenta debido a la inducción enzimática del citocromo P450 (Rivera-Flores, 2004). A estos parámetros le adjudicaremos el color rojo.

En los factores EI y EM se observa un promedio superior a 0,50, por lo que los ponderamos también con el color rojo. Es necesario tener precaución a la hora de administrar anestésicos en edad infantil, ya que el uso repetido de anestesia general en menores de 3 años puede afectar al correcto desarrollo cerebral (FDA, 2017; Reinoso-Barbero, Peiré-García, 2017).

Atendiendo al factor EM, la mayoría de anestésicos generales pertenecen a la clase C o D, pudiendo ser teratógenos, por lo que solo se administran a embarazadas cuando el beneficio pueda superar el riesgo.

Las variables ER, MA y EH las clasificaremos por el color naranja, debido a que en muchos casos será necesario un ajuste de posología en situación de enfermedad renal o hepática.

Le siguen EG y SP, que irán de amarillo indicando aviso puntual leve.

**N02 (analgésicos): subgrupo en el que englobamos N02A (opioides), N02B (otros analgésicos antipiréticos) y N02C (preparados antimigrañosos).**

EI: 21 (0,78)	ER: 20 (0,58)	MA: 10 (0,37)
EG: 15 (0,55)	EH: 18 (0,66)	IM: 20 (0,74)
SX: 5 (0,19)	EM: 18 (0,66)	IA: 2 (0,07)
SP: 7 (0,25)	AL: 4 (0,14)	FQ: 9 (0,33)
PG: 3 (0,11)	BA: 17 (0,63)	RC: 3 (0,11)

*Tabla 3.- Sumatorio y promedio de los factores activados en analgésicos.*

En analgésicos, los factores que más se activan son: EI, EH, seguidos de IM, EM y BA con 21, 20, 18 y 17 activaciones de los 27 fármacos comercializados en España. A estos parámetros le asignaremos el color rojo. Tanto en edad infantil como en enfermedad hepática la farmacocinética de los analgésicos se ve alterada, por lo que hay que tener precaución a la hora de administrarlos, siendo en muchos casos necesario un reajuste de su posología. Seguidamente observamos que los analgésicos causan muchas interacciones medicamentosas relevantes, y que pertenecen a la clase C o D de la clasificación de fármacos con respecto al embarazo (Unfried, 2007), no recomendándose su administración durante la gestación, y que interaccionan con etanol, al metabolizarse principalmente en el hígado.

La FQ hace referencia a que son poco solubles y poco permeables, por lo que lo que hay que cuidar sobre todo es el modo de administración, ya que si se toman mal, posiblemente no se disuelvan en su totalidad y aparezcan en heces.

Las variables EG, ER y MA las situaremos en el color naranja (aviso relevante). Por otro lado, SP y FQ irán en amarillos (aviso puntual leve).

**N03 (antiepilépticos):**

EI: 17 (0,80)	ER: 12 (0,57)	MA: 2 (0,10)
EG: 11 (0,52)	EH: 12 (0,57)	IM: 12 (0,57)
SX: 2 (0,10)	EM: 20 (0,95)	IA: 1 (0,05)
SP: 8 (0,38)	AL: 9 (0,43)	FQ: 6 (0,29)
PG: 11 (0,52)	BA: 14 (0,67)	RC: 5 (0,24)

*Tabla 4.- Sumatorio y promedio de los factores activados en antiepilépticos.*

En el caso del subgrupo N03, los parámetros que más se ven afectados por las variables medidas son EI, EM y BA con 17, 20 y 14 activaciones de los 21 fármacos comercializados. Esto significa que no deben administrarse, o solo en caso necesario con mucha precaución, en niños y embarazadas, y no debe consumirse alcohol durante el tratamiento puesto que pueden

causar graves complicaciones. Estos parámetros irán en color rojo, que conlleva riesgo crítico relevante.

Las variables EG, PG, AL EH, ER, IM las validaremos con color naranja. Cabe destacar las grandes posibilidades de que múltiples factores ejerzan influencia sobre la respuesta de los antiepilépticos por lo que podemos clasificarlos como fármacos con riesgo relevante.

#### **N04A (antiparkinsonianos): Agentes colinérgicos**

EI: 1 (0,50)	ER: 0 (0,00)	MA: 0 (0,00)
EG: 2 (1,00)	EH: 0 (0,00)	IM: 0 (0,00)
SX: 0 (0,00)	EM: 1 (0,50)	IA: 0 (0,00)
SP: 0 (0,00)	AL: 1 (0,50)	FQ: 0 (0,00)
PG: 0 (0,00)	BA: 1 (0,50)	RC: 0(0,00)

*Tabla 5.- Sumatorio y promedio de los factores activados en anestésicos generales.*

El subgrupo N02A solo incluye 2 fármacos comercializados en España. La farmacocinética de estos fármacos se ve alterada durante la edad geriátrica, estando contraindicados en mayores de 65 años.

## **5. CONCLUSIONES**

Con la realización de este Trabajo Fin de Grado se ha contribuido al Proyecto desarrollado por la Cátedra Avenzoar, realizando la clasificación de anestésicos generales, analgésicos, antiepilépticos y antiparkinsonianos. Las conclusiones se presentan por subgrupos:

#### **N01: anestésicos generales.**

1. Tras el análisis de las variables, los fármacos que son más proclives a presentar variedad en su respuesta son: propofol, alfentanilo y remifentanilo.
2. Los anestésicos interaccionan con un gran número de medicamentos.
3. El embarazo supone una gran condicionante en la administración de este tipo de fármacos, estando contraindicados por atravesar la placenta.
4. En la infancia, la administración de anestésicos conlleva un riesgo importante.
5. No debe consumirse alcohol antes de una intervención con anestesia. Podría ser necesario ajustar la dosis en pacientes alcohólicos.
6. Sevoflurano y óxido nitroso están contraindicados también en pacientes con susceptibilidad genética de hipertermia maligna.

**N02: Analgésicos.**

1. Los fármacos con mayor índice de peligrosidad son: oxicodona y fentanilo (ambos son estupefaciente opiáceos). Pueden causar dependencia.
2. La mayoría de analgésicos están contraindicados durante el embarazo debido a que atraviesan la placenta y pueden ser excretados a través de la leche materna.
3. El único analgésico recomendado en embarazo es paracetamol, siempre que sea utilizado a las dosis prescritas.
4. Aparecen muchas interacciones medicamentosas tras la administración de estos fármacos, especialmente los opioides.
5. Existe una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del fentanilo y codeína.
6. No debe consumirse alcohol durante el tratamiento con analgésicos, especialmente con opiáceos.

**N03: Antiepilépticos**

1. Los antiepilépticos son fármacos con riesgo crítico relevante, que pueden verse afectados por numerosos factores de variabilidad.
2. Los fármacos con mayor índice de peligrosidad son: primidona, fenobarbital y fenitoína.
3. Durante el embarazo está contraindicada la utilización de este grupo de fármacos, existiendo riesgo de toxicidad o malformación fetal.
4. Fenobarbital, primidona, fenitoína y todos los derivados de la carboxamida pueden sufrir variaciones interindividuales en su farmacocinética.
5. Se debe evitar el consumo de alcohol con tratamientos antiepilépticos.
6. Fenobarbital es el único principio activo estudiado que tiene activado el factor global, siendo el más propenso a sufrir variabilidad en su respuesta terapéutica a través de distintos factores.

**N04: Antiparkinsonianos.**

1. En ancianos están contraindicados los agentes anticolinérgicos; en caso necesario, se debe prescribir tratamiento con agentes dopaminérgicos.
2. La administración oral de prociclidina puede mostrar una mejor tolerancia si se efectúa con las comidas.

3. Tanto durante el embarazo como en casos de alcoholismo, se observan modificaciones en la farmacología de los agentes anticolinérgicos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Octubre 2018]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Metamizol y riesgo de agranulocitosis [en línea]. [Consultado en Enero 2019]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.htm)
- Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5): 667-686.
- 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.
- Arribas IA. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Academia de Farmacia "Reino de Aragón", 2010.
- 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.
- Bu E. Cuadro básico de medicamentos. 4ª ed. Tegucigalpa: IHSS; 2009.
- Bustamante J. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: antipsoriásicos y antiparasitarios. Trabajo Fin de Grado, Universidad de Sevilla, España, 2017.
- Campos E, Moreno LA, Mendoza N. Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM.* 2008; 51(2): 70-74.
- Colegio de Farmacéuticos de Barcelona. Ritmos biológicos y medicamentos. [En línea]. [Consultado en Noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/626-ritmos-biologicos-y-medicamentos>.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Incumplimiento terapéutico. 2017 [en línea]. [Consultado en Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/consejosdesalud/Paginas/15incumplimiento.aspx>.
- Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs, *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74(1): 66-74.
- Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs.* 2010; 12(6): 379-383.

- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Zonisamide hard capsules 25, 50 and 100 mg, orodispersible tablets 25, 50, 100 and 300 mg product specific bioequivalence guidance. 2016 [en línea]. [Consultado en Octubre 2018]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/zonisamide-hard-capsules-25-50-100-mg-orodispersible-tablets-25-50-100-300-mg-product-specific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/zonisamide-hard-capsules-25-50-100-mg-orodispersible-tablets-25-50-100-300-mg-product-specific_en.pdf)
- González-González JS, Zúñiga-Lemusa O. Interacciones entre fármacos y etanol. Salud y Administración. 2015; 2(6): 61-64.
- González I, Cabrera MA, Bermejo M. Metodologías biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos. Alicante, Universidad Miguel Hernández de Elche; 2015.
- 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.
- Ibarra M. Influencia del sexo en la respuesta farmacocinética de los medicamentos. Universidad de la República, Uruguay, 2014.
- Juárez-Olguín H, Sandoval-Ramírez E, Guillén-Pérez A. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. 2009; 30(1): 23-30.
- Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic changes in renal failure. Presse Med. 2001; 30 (12): 597-604.
- Maya JD. Farmacocinética: absorción y distribución. Medwave. 2007; 7(4): 34-49.
- Mearadji B, Penning C, Vu MK, Van der Schaar PJ, Van Petersen AS, Kamerling IM. Influence of gender on proximal gastric motor and sensor y function. Am J Gastroenterol. 2001; 96(7): 2066-2073.
- Medina-Gutiérrez AA, Lugo-Goytia G. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. Rev mexicana de anestesiología. 2006; 29(1): 128-130.
- Merino M, Pérez JJ, Ordovás JP, Jiménez NV. Interacciones medicamento nutriente en nutrición artificial. En Mezclas intravenosas y nutrición artificial, 4ª ed. N.V. Jiménez Torres. Valencia: Convaser, CEE; 1999.
- Montané LK, Fernández-Vallín E. Alteraciones farmacocinéticas durante el embarazo. Rev Cubana Invest Bioméd. 1995 [en línea]. [Consultado en Diciembre 2018]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001995000100006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001995000100006&lng=es&nrm=iso).
- Muriel, ML. Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: psicolépticos. Trabajo Fin de Grado, Universidad de Sevilla, España, 2018.
- Olivera MA. Biodisponibilidad de medicamentos: aspectos fisicoquímicos y tecnológicos. XVI Congreso Farmacéutico Nacional, 2014. [Consultado en Enero 2019]. Disponible en: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/Pasta%20-%20Costa%20Rica/ XVI%20Congreso%20Farmac%C3%A9utico%20Nacional%20%20\(PDF\) \\_/Taller%20Biodisponibilidad%20de%20medicamentos,%20Mar%C3%ADa%20Eugenia%20Olivera.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/Pasta%20-%20Costa%20Rica/ XVI%20Congreso%20Farmac%C3%A9utico%20Nacional%20%20(PDF) _/Taller%20Biodisponibilidad%20de%20medicamentos,%20Mar%C3%ADa%20Eugenia%20Olivera.pdf).

- Reinoso-Barbero F, MA, Peiré-García MA, Miró J, Torres LM, Contreras D. Neurotoxicity of general anaesthesia in children younger than 3 years and FDA: how far is the warning?. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017; 24(6): 283-287.
- Rivera-Flores J, Chavira-Romero M. Manejo anestésico del paciente con alcoholismo. Revista Mexicana de Anestesiología. 2004; 27(2): 97-106.
- Ruscín J y Linnebur SA. Farmacocinética en los ancianos. MANUAL MSD. Versión para profesionales. [Consultado el 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/geriatria/farmacoterapia-en-los-ancianos/farmacocinetica-en-los-ancianos>.
- Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. Scand J Gastroenterol. 2003; 38(1): 36-42.
- Sola MD, Pagán FT, García EM. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. Vol XII, nº 1. Servicio de Salud de Castilla La Mancha, 2011. [Consultado en Noviembre 2018]. Disponible en: [http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/farmacos\\_en\\_insuficiencia\\_renal\\_y\\_hepatica.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/farmacos_en_insuficiencia_renal_y_hepatica.pdf).
- Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries, BMJ. 2008; 337: 2245.
- Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, X. Yu L, Amidon GL. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. 2006; 3(6): 631-643.
- Unfried E. Categorización del Riesgo del Uso de Medicamentos en el Embarazo según FDA. Fármacos. 2007; 20(1-2): 9-181.
- Vila Jato JL. (Editor). Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas vol. I. Madrid: Síntesis; 2008.