



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS MÁS FRECUENTES EN
EL ADULTO MAYOR ASOCIADO A POLIFARMACIA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA**

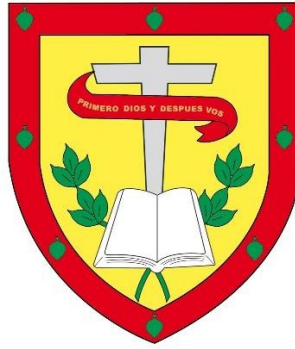
AUTORA: MAYRA ALEXANDRA CHUQUI ILLESCAS

DIRECTORA: Dra. MARITZA DEL ROSARIO MARTÍNEZ LEÓN

CUENCA - ECUADOR

AÑO 2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS MÁS FRECUENTES EN
EL ADULTO MAYOR ASOCIADO A POLIFARMACIA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA

AUTORA: MAYRA ALEXANDRA CHUQUI ILLESCAS

DIRECTORA: Dra. MARITZA DEL ROSARIO

CUENCA - ECUADOR

AÑO 2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Mayra Alexandra Chuqui Illescas portadora de la cédula de ciudadanía N.º **0105409783**. Declaro ser la autora de la obra: **“Interacciones farmacocinéticas más frecuentes en el adulto mayor asociado a polifarmacia”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **10 de febrero de 2022**.

Mayra Alexandra Chuqui Illescas

C.I. 0105409783

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS MÁS FRECUENTES EN EL ADULTO MAYOR ASOCIADO A LA POLIFARMACIA”**, realizado por **Mayra Alexandra Chuqui Illescas**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, **28 de enero de 2022.**



Maritza del Rosario Martínez León

RESUMEN

Las interacciones farmacocinéticas se conoce como el efecto debido a la combinación de fármacos, misma que causa disminución del proceso absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME), aún más si realiza combinaciones terapéuticas en pacientes multi-mórbidos que presenten enfermedades como: hipertensión, diabetes, insuficiencia hepática, renal y cardiaca, considerándose que las interacciones de tipo farmacodinámico son las más comunes en presentarse, sin embargo las interacciones de tipo farmacocinético se pueden controlar ya que son dependientes del sistema sanitario y el paciente.

Objetivo: caracterizar las interacciones medicamentosas relación fármaco-fármaco presentado en los últimos años en la población anciana a partir de la relación beneficio-riesgo según sus características como sexo, edad, enfermedades pre disponentes y grado de escolaridad.

Materiales y métodos: la metodología empleada fue de tipo documental bibliográfico basado en la recopilación de información con referente a las interacciones farmacocinéticas en diferentes bases de datos.

Resultados: en respuesta se considera polifarmacia al abuso de fármacos siendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que se debe tener mayor precaución ya que el uso prolongado puede causar problemas cardíacos, hepáticos y renales, con mayor efecto en pacientes con hipertensión arterial, baja escolaridad y mujeres.

Conclusión: las interacciones deben ser controladas por un equipo multidisciplinar, considerando a los pacientes mayormente vulnerables, debido que la incidencia de polifarmacia ha incrementado significativamente y su prevención mediante sistemas se hace fundamental para mejorar la calidad de vida y en la reducción de gastos económicos al sistema sanitario.

Palabras clave: Adulto mayor, interacciones farmacocinéticas, interacciones medicamentosas, medicamentos potencialmente inapropiados, polifarmacia.

ABSTRACT

Pharmacokinetic interactions are known as the effect due to the combination of drugs, which causes a decrease in the absorption, distribution, metabolism, elimination (ADME) process, even more so when performing therapeutic combinations in multi-morbid patients with diseases such as hypertension, diabetes, hepatic, renal and cardiac insufficiency. Pharmacodynamic interactions are considered to be the most common to occur; however, pharmacokinetic interactions can be controlled since they are dependent on the health system and the patient.

Objective: To characterize drug-drug interactions in the elderly population in recent years based on the benefit-risk ratio according to their characteristics such as sex, age, preexisting diseases, and level of schooling.

Materials and methods: The methodology used was of the bibliographic documentary type based on the compilation of information on pharmacokinetic interactions in different databases. Results: In response, polypharmacy is considered to be the abuse of drugs, being nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that should be used with greater caution since prolonged use can cause cardiac, hepatic, and renal problems, with greater effect in patients with arterial hypertension, low schooling, and women.

Conclusion: Interactions should be controlled by a multidisciplinary team, considering the most vulnerable patients since the incidence of polypharmacy has increased significantly and its prevention through systems is essential to improve the quality of life and to reduce economic costs to the health system.

Keywords: elderly, pharmacokinetic interactions, drug-drug interactions, potentially inappropriate drugs, polypharmacy

| | |
|---|-----------|
| . ÍNDICE | |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN..... | 4 |
| I.3.- OBJETIVOS..... | 7 |
| I.3.1.-Objetivo General:..... | 7 |
| I.3.2.-Objetivos Específicos | 7 |
| II.6.- Aspectos éticos..... | 10 |
| III. PROCESO FARMACOCINÉTICO..... | 12 |
| III.2 ABSORCIÓN | 13 |
| III.2.1 Alteración del pH | 13 |
| III.2.2 Variación de la motilidad intestinal..... | 14 |
| III.2.3 Quelación | 15 |
| III.3 DISTRIBUCIÓN. | 18 |
| III.4 METABOLISMO | 21 |
| III.4.1 Inhibición | 22 |
| III.4.1.1 Inhibición reversible | 22 |
| III.4.1.1 Competitiva | 22 |
| III.4.1.2 No competitiva..... | 23 |
| III.4.2 Inhibición irreversible | 23 |
| III.4.3 Inducción enzimática | 24 |
| III.4.4. Inhibición enzimática..... | 25 |
| III.5 ELIMINACIÓN | 27 |
| IV. POLIFARMACIA..... | 30 |
| IV.1 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA | 30 |

| | |
|--|-----------|
| IV.2 POLIFARMACIA EDAD Y COMORBILIDAD | 31 |
| IV.3 RELEVANCIA CLÍNICA | 35 |
| IV.4 FACTORES ASOCIADOS A INTERACCIONES | 36 |
| IV.4.1 Cascadas de prescripción | 37 |
| IV.5 RELACIÓN DE POLIFARMACIA Y ENFERMEDAD | 38 |
| IV.7 CONSECUENCIAS | 39 |
| V. DETECCIÓN DE INTERACCIONES | 43 |
| V.1 FÁRMACOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS | 43 |
| IV.2 INTERVENCIÓN PARA DISMINUIR MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS | 45 |
| VI.2.- RECOMENDACIONES | 50 |
| BIBLIOGRAFÍA | 51 |

DEDICATORIA.

Quiero dedicar mi esfuerzo y dedicación a mis papitos: Pablo Chuqui y Maria Illescas, también a mi hermano Adrián Chuqui, quienes han sido los autores principales durante toda mi formación profesional y por crear una persona con valores que me han preparado constantemente para la vida.

A mis abuelitos: Jacinto Chuqui, Julia Farfán y Rosa Bueno quienes, ha sido fuente de inspiración para mi tema de investigación, ya que ellos han sido los pilares fundamentales en la educación de sus hijos con valores basados en Dios y su infinita misericordia

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, agradezco a Dios y a la Virgen Santísima del Cisne por brindarme salud y vida para cumplir este gran sueño de ser profesional.

Agradezco también a mis padres por ser fuente inspiración y apoyo incondicional durante toda esta etapa de formación profesional ya que sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

A la universidad y a mis queridos docentes por ser constantes en la formación de profesionales de calidad en especial a mi tutora Dra. Maritza Martínez por ser guía y fuente de información constante durante el proceso de titulación.

I. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento hace referencia a los cambios fisiológicos, tales como: disminución de masa hepática, renal y muscular, esto genera una serie de comorbilidades, para las cuáles requiere un tratamiento farmacológico, que muchos de los casos recaen en una polifarmacia y en consecuencia interacciones entre medicamentos, ya que los adultos mayores son considerados como uno de los mayores consumidores de fármacos (1).

Se ha establecido que para el año 2050, una de cada cinco personas será un anciano, por lo que requiere mayor uso de los sistemas de la salud para tratar enfermedades mayormente frecuentes como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, artrosis, entre otros (2,3).

Por otra parte, Valdés⁴ indica que una de las poblaciones más vulnerables a la polimedicación son los hipertensos ya que su tratamiento es complicado debido a las múltiples patologías que presentan, es por ello que varias organizaciones tratan de mejorar las prescripciones para establecer el mejor protocolo terapéutico.

Las interacciones se conocen como el efecto debido a la combinación de fármacos, estos pueden afectar la evolución clínica del paciente ya que según, Agustí et al⁵ mencionan que es importante identificar a los pacientes polimedcados, debido que conllevan un mayor riesgo en cuanto a sus efectos. Por otra parte, se considera que la medicación inadecuada es la cuarta causa de muerte, ya que en los Estados Unidos condicionan un fuerte impacto sobre mortalidad y mayor coste sanitario (2).

Un estudio realizado por, Áscar et al⁶ analizaron el promedio de fármacos utilizados en una población que fue tratada por varios médicos, así mismo el número de comorbilidades que presentaban, concluyendo que cada paciente usaba de 4 a 18 fármacos y el 48% de la población padecía más de una patología, misma que se consideró un gran reto en la geriatría, ya que al realizar prescripciones debe considerarse edad, sexo, comorbilidad y cultura del paciente, por ello recomiendan que el profesional que asista un paciente con

múltiples comorbilidades, sean profesionales ampliamente capacitados para dar una atención integral, disminuyendo el número de fármacos y médicos tratantes (6).

La polifarmacia se conoce como el uso múltiple de fármacos, sin embargo varios autores lo definen como polifarmacia mayor, cuando el consumo es superior a cinco fármacos y polifarmacia menor si el paciente ingiere de dos a cuatro fármacos, por otra parte la OMS (Organización Mundial de la Salud) manifiesta que se define como el uso concomitante de cuatro o más fármacos, con riesgo a una prescripción inadecuada (PI), por lo que hace énfasis al uso de herramientas para detectar malas combinaciones como los criterios de Beers, que es muy usado en Estados Unidos (7,8).

Se considera que la polimedicación es uno de los problemas capitales de la geriatría y un problema de salud pública en Latinoamérica. Por ende, es un tema estudiado en Cuba, Brasil y México, estableciendo que los países subdesarrollados son los que presentan mayor número de casos, por ende, la OMS estima que alrededor del 50% de los medicamentos se suministran de forma inapropiada (9,10).

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

- **Situación problemática:**

En el Ecuador hay un promedio de 1.3 millones de personas adultas mayores, que representan el 7.4% de la población total, en su mayoría de bajos recursos económicos con deficiencia de educación, sumada una población pluripatológica con presencia de enfermedades graves, alteraciones en la función hepática, renal y cardiovascular (11,12).

Según, Gálvez¹³ indica que al menos el 27.5% de pacientes hospitalizados consumen un medicamento inapropiado y en mayor parte de los estudios las interacciones reportadas varían del 5 al 50%, cabe destacar que esto en su mayoría pueden ser no predecibles, sin embargo, el conocimiento de las consecuencias garantiza al paciente un tratamiento seguro y eficaz (14).

La OMS consideró como un problema de salud pública, relacionado con mayor probabilidad de morbilidad y mortalidad que se eleva de 4 a 10 pacientes con un gasto de 42 millones de dólares anuales, a causa de una farmacoterapia inadecuada del médico hacia el paciente sin embargo, el 80% de ellos puede ser prevenibles con un diagnóstico, prescripción y uso de fármacos de acuerdo a los sistemas informáticos en la detección de interacciones medicamentosas, seguimiento de protocolo y evaluación de beneficio - riesgo (15,16).

- **Problema de investigación:**

Las consecuencias de las interacciones farmacológicas son muy variadas y algunas se consideran beneficiosas ya que aumentan la eficacia terapéutica debido a la concentración plasmática, esta reduce toxicidad o algunos efectos no deseados. Sin embargo, hay otras combinaciones que son perjudiciales, ya que al administrar un mayor número de fármacos la probabilidad de presentar reacciones aumenta debido a malas prescripciones, combinaciones, deficiencia fisiológica del organismo, elección incorrecta de dosis, entre otros (17,18).

Consecuentemente esto conlleva a cascadas de prescripción, deterioro cognitivo, desnutrición, caídas, gasto de recursos médicos y económicos para el paciente o al seguro social que se encuentre afiliado, existen varias investigaciones sobre los daños y las consecuencias de las malas combinaciones terapéuticas, según la Encuesta Nacional de examen de Salud y Nutrición, cerca del 40% de las personas mayores han informado la presencia de polifarmacia (19,20).

Las interacciones farmacológicas son muy variadas y están relacionadas con la farmacodinamia, farmacocinética y algunas son fármacos dependientes. Esta investigación está relacionada con las interacciones farmacocinéticas que están dentro de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción sumado a ello un sistema fisiológico deficiente (21).

En la actualidad es muy común el consumo de múltiples fármacos ya que los pacientes adultos poseen varias comorbilidades que llegan incluso consumir hasta 12 fármacos, llegando así una polifarmacia, cuyas cifras varían del 5 al 78% en diferentes investigaciones realizadas (22,23).

I.2.- JUSTIFICACIÓN

Esta investigación da a conocer los factores y causas de las interacciones farmacocinéticas y como evitar dichos acontecimientos con la finalidad de asegurar una calidad de vida en el adulto mayor para que en un futuro sirva al estudiante y al profesional los resultados derivados de este estudio y continúen con la investigación debido a la escasa información que hay acerca de ello en el país, así mismo dar importancia al equipo farmacéutico como personal apto y capacitado en el seguimiento farmacoterapéutico y de apoyo incondicional al médico prescriptor, mismos que son los beneficiarios indirectos, con respecto al beneficiario directo, predomina sobre la autora de esta investigación ya que sus resultados permitirá obtener el crédito académico faltante para obtener el título de química farmaceuta.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

- ¿Cuáles son las interacciones farmacocinéticas más frecuentes?
- ¿Cuáles son los fármacos en los que se debe tener mayor precaución?
- ¿Cuándo representa un caso de polifarmacia en el adulto mayor?
- ¿Cuáles son los factores predisponibles para presentar interacciones farmacocinéticas?
- ¿Qué patologías son más vulnerables a presentar interacciones medicamentosas?

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

Caracterizar las interacciones medicamentosas relación fármaco-fármaco presentado en los últimos años en la población anciana a partir de la relación beneficio-riesgo según sus características como sexo, edad, enfermedades pre disponentes y grado de escolaridad

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Interpretar las principales interacciones a nivel farmacocinético
- Identificar los grupos farmacológicos más frecuentes prescritos en la población adulto mayor.
- Definir la polifarmacia y los problemas que conlleva en el sistema sanitario. (hospitalización, abusos, dependencia)

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

II.1.- Diseño de investigación.

Tipo de investigación

Según el planteamiento del problema y los objetivos planteados se trata de una investigación de tipo descriptivo de revisión bibliográfica documental, basada en la recopilación de artículos de investigación que permitan caracterizar la importancia en la detección de interacciones farmacocinéticas.

Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra

La presente investigación se basó en la búsqueda de artículos científicos comprendidos entre los años 2015 y 2021 usando los términos de interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético basado en la población adulta mayor.

La información fue recolectada en las páginas de artículos científicos como: PubMed, Dialnet, Springer, Elsevier, Google Académico, Redalyc, Scielo, Scopus y en la base de datos de la Universidad Católica de Cuenca dando mayor énfasis a los artículos que presentaban interacciones en el proceso ADME, comorbilidades más susceptibles, estudios de interacciones, medicamentos potencialmente inapropiados, métodos de detección de interacciones, importancia en la detección y nuevas investigaciones que se desarrollan a favor del adulto mayor. En total se pudo recolectar 194 artículos y 129 cumplían con los filtros predispuestos en los criterios de inclusión

Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

La información fue recolectada en diferentes bases digitales utilizando expresiones booleanas tanto en inglés, español y portugués como: their, the, and, in, of, etc

Todos los artículos eran guardados en el gestor bibliográfico zotero

Criterios de inclusión:

- Publicaciones de fuentes primarias y secundarias refiriendo a las interacciones farmacocinéticas

- Artículos publicados durante el período 2015-2021.
- Artículos originales y meta-análisis en español, portugués e inglés.
- Artículos originales de origen nacional e internacional.
- Publicaciones relacionadas con el tema de investigación

Criterios de exclusión:

- Artículos publicados fuera del período de estudio.
- Investigaciones relacionadas con alimentos o nutrientes.
- Publicaciones en pacientes jóvenes.

II.6.- Aspectos éticos

Esta investigación bibliográfica no incluye daño a la moral en efecto no hay contradicciones bioéticas sin embargo la recopilación de información que se plasma en el documento es basada en la veracidad de la investigación y el correcto manejo de los datos establecidos y empleados para dar respuestas a la investigación establecida por el conjunto docente – alumno.

CAPÍTULO III

III. PROCESO FARMACOCINÉTICO

Las interacciones farmacocinéticas se pueden definir como la alteración del efecto o la actividad de un fármaco ya sea en combinación de alimentos, nutrientes, plantas medicinales o medicamentos, cuya finalidad es potenciar el efecto terapéutico, a partir de una interacción beneficiosa, sin embargo, hay interacciones que causan reacciones que comprometen la salud del paciente, mismo que tienden a confundir con el agravamiento de la enfermedad (16,24,25).

Las interacciones pueden ser detectadas por un seguimiento farmacoterapéutico, aunque en la actualidad muchos de los tratamientos no son guiados por todo el equipo sanitario, lo que preocupa ya que podría desencadenarse casos de toxicidad, pérdida de efectividad, fracaso terapéutico y cambios en la concentración plasmática, de manera que el paciente pueda presentar caídas y hospitalizaciones (12).

Además, que presenta alteraciones fisiológicas como: desequilibrio homeostático, disminución de la motilidad intestinal o aumento de pH gástrico, que lo convierten en factores de vulnerabilidad. Por ende, la farmacoterapia debe ser responsabilidad del paciente y del sistema sanitario ya que las interacciones de tipo farmacocinético se pueden evitar mediante sistemas y protocolos que estén destinados al beneficio del adulto mayor (26).

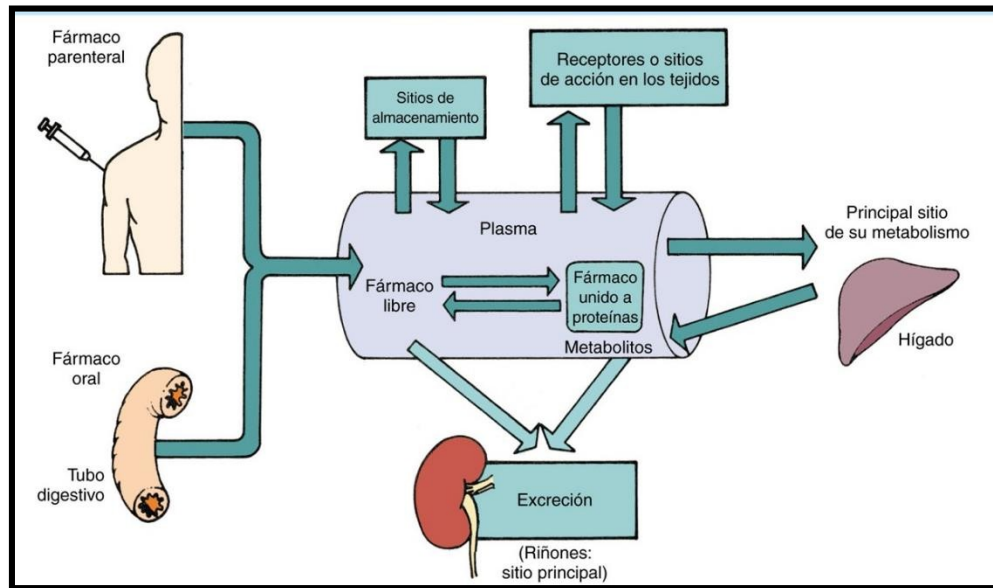


Fig. 1 Proceso farmacocinético (27).

III.2 ABSORCIÓN

Las interacciones a nivel de absorción se producen en el lumen o pared intestinal a consecuencia de las alteraciones en el tránsito gastrointestinal, de la misma forma las características de administración, transporte, velocidad y cantidad del fármaco pueden verse afectados ya que puede presentarse mecanismos de quelación, cambios de pH, modificación de la velocidad, cambio metabólico y destrucción del microbiota, provocando cambios en las concentraciones plasmáticas (24,28,29).

Los transportadores como la glicoproteína P (p-gp) cumple la función de regular la absorción, mismos que al ser inhibidos por fármacos promueve la aparición de interacciones medicamentosas, lo cual podría acelerar el transporte de salida, consecuentemente aumentar la biodisponibilidad del fármaco, mismas que se encuentran en las células del epitelio intestinal, hígado, riñón y placenta (30).

III.2.1 Alteración del pH

Los fármacos químicamente se consideran como ácidos o bases débiles, que al ser ingeridos se transforman en compuestos ionizados y no ionizados. Las

sustancias ionizadas atraviesan con facilidad a diferencia de los no ionizados que son hidrosolubles y atraviesan con dificultad, es decir la absorción depende del pH en el que se encuentre, ya que los fármacos ácidos se destacan a nivel del estómago y los fármacos básicos en el duodeno (31).

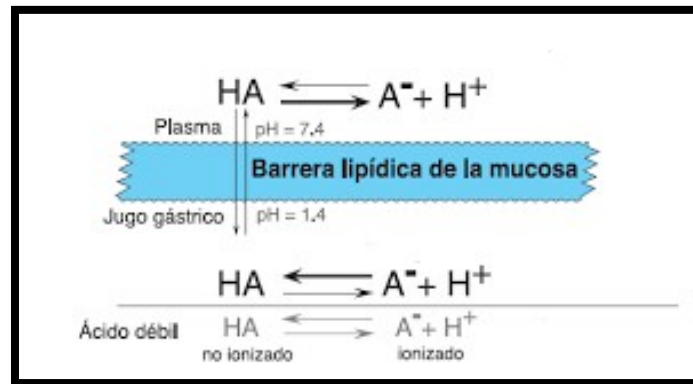


Fig 2. Paso de sustancia no ionizada hacia el plasma con facilidad. Modificado de: Goodman & Gilman (32).

El estómago requiere que los fármacos posean un pH de 2.5 – 3, para una absorción y biodisponibilidad terapéutica eficiente. En caso de los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antiácidos, incrementan el ácido estomacal provocando menor disponibilidad de ketoconazol, paroxetina, cefpodoxima, salicilatos, itraconazol y raltegravir. Sin embargo, facilita la absorción de tolbutamida y betabloqueantes incluyendo agentes antimicóticos (26,30).

Los fármacos ácidos se absorben en el duodeno, pero su absorción será incompleta debido a la ionización, ya que se producen compuestos insolubles como los antiácidos de calcio, aluminio y magnesio, e impiden la absorción de tetraciclinas, bicarbonato de sodio, sales de bismuto, carbamazepina y barbitúricos, aunque se puede evitar intercalando las horas de administración de 2 a 6 horas (26,33).

III.2.2 Variación de la motilidad intestinal

Ciertos fármacos reducen la absorción como: metoclopramida, atropina, catártico, opioides, cisaprida y anticolinérgicos,

llevando a mayor tiempo de contacto entre fármacos y pared intestinal. Por otra parte, los laxantes, domperidona, metoclopramida, eritromicina y cisaprida, aumenta la motilidad intestinal, provocando la disminución del tiempo de contacto con otros fármacos, por ejemplo, la teofilina acelera la absorción del: alcohol, ácido acetil salicílico (AAS), acetaminofén, tetraciclina y levodopa (28,34).

III.2.3 Quelación

Algunos fármacos precipitan debido a la formación de quelatos, por ejemplo, ciprofloxacino, tetraciclina y neomicina en combinación con hidróxido de aluminio, antiácidos, magnesio, calcio o hierro forman complejos no absorbibles que afectan biodisponibilidad del fármaco (35).

Otros fármacos necesitan ser metabolizados por el microbiota, como la levodopa, sin embargo, el consumo de antibióticos de amplio espectro como eritromicina o tetraciclinas, eliminan el microbiota causando mayor biodisponibilidad del fármaco (26,35).

III.2. GLICOPROTEÍNA P

Es una proteína que se encuentra en el páncreas, intestino delgado, leucocitos, riñón y testículos, que cumple la función de protección del organismo en el transporte de captación y expulsión de fármacos. Se cree que la expresión concomitante del CYP450 y la p-gp es una adaptación evolutiva frente las sustancias tóxicas, puesto que al inhibir dicha proteína puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco más vulnerable, por otra parte, al inducir pueden reducir la biodisponibilidad, mismo que se puede eliminar hacia la bilis y orina, cumpliendo la función de proteger testículos, linfocitos y placenta (30,36,37).

Por tanto, dentro del grupo de los inhibidores se encuentran eritromicina, claritromicina, verapamilo, ritonavir e inductor rifampicina, sin embargo, los fármacos que son transportados por p-gp también son metabolizados por la isoforma 3A4 del CYP450, lo cual tienden a confundir con interacciones medicamentosas. Según investigaciones se ha definido que aripiprazol y su metabolito son inhibidores

significativos in vitro, pero in vivo su comportamiento es diferente ya que es menos probable (30,38).

Otra investigación realizada por, Rao Gajula et al³⁰ demostraron que la administración concomitante de digoxina y verapamilo es inhibidora de p-gp, aumenta las concentraciones de digoxina en relación a la dosis, es por eso que la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) recomienda que se lleve ensayos con respecto a los compuestos debido que permitirá garantizar que los medicamentos no sean sustratos de la p-gp (39).

Tabla 1. Principales interacciones en la absorción

| FÁRMACOS | GRUPO FARMACOLÓGICO | EFEECTO | CONSECUENCIA |
|--|---------------------|--|---|
| Antiulcerosos <ul style="list-style-type: none"> • Omeprazol • Lanzoprazol • Pantoprazol | Bomba de protones | Son dependientes del pH, los antiulcerosos podrán modificar la absorción | <ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la absorción de digoxina, tolbutamida y betabloqueantes • Reducción de los antifúngicos azólicos |
| Antiulcerosos <ul style="list-style-type: none"> • Famotidina • Nizatidina | Antagonistas H2 | Dependientes del pH | <ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la absorción de digoxina y la reducción de antifúngicos azólicos e inhibidores de tirosina-kinasa |
| Antiácidos de calcio, aluminio y magnesio | Antiácidos | Se ionizan a produciendo compuestos insolubles | <ul style="list-style-type: none"> • Reduce los niveles de rifampicina debido a la variación del pH • Los antiácidos aumentan el pH gástrico por lo que podría disminuir los niveles de erlotinib |
| Metoclopramida | Procinéticos | Acelera el tránsito gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina, llegando hasta Cmax un 56% con mayor riesgo a nefrotoxicidad. • Aumenta la biodisponibilidad del dantroleno de hasta un 80% por lo que existe un riesgo de manifestaciones tóxicas. • Disminuye la absorción de digoxina hasta un 36%, disminuyendo el tiempo para solubilizarse. |
| Ciprofloxacino | Fluoroquinolonas | Formación de quelatos | En combinación con hidróxido de aluminio, antiácidos, magnesio, calcio o hierro tienden a formar quelatos |

Autor. Chuqui M.

III.3 DISTRIBUCIÓN.

Después de la absorción, el principio activo pasa al torrente sanguíneo unido a proteínas plasmáticas, dependiente de liposolubilidad, grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas, cuyas concentraciones varían de acuerdo al fármaco elegido, es por ello que es indispensable la selección de los fármacos correctos para que llegue al órgano diana (24,40).

Las interacciones en esta etapa son importantes en pacientes que presentan mala nutrición (hipoalbuminemia), ya que puede provocar crisis hemorrágica o hipoglucémicas, también los que padecen de: insuficiencia hepática, reducción de la masa corporal magra, disminución de agua corporal, renal, fibrosis quística, hipertiroidismo, disminución pancreática y albúmina sérica, cuyos factores provocan cambios en la concentración plasmática (41).

Con la edad los niveles de albúmina en sangre disminuyen un 20%, provocando que los fármacos ácidos compitan por los mismos sitios de unión, al administrar concomitantemente Warfarina, diclofenaco, fenitoína y tolbutamida causando efectos tóxicos, la fracción libre es eliminada por vía hepática o renal como la Warfarina causante de hemorragias. Por otra parte, los fármacos básicos como antidepresivos tricíclicos, lidocaína, betabloqueantes se unen a la glicoproteína ácida α_1 , por consiguiente, su concentración puede ser igual o aumentada provocando enfermedades inflamatorias (7,26,34).

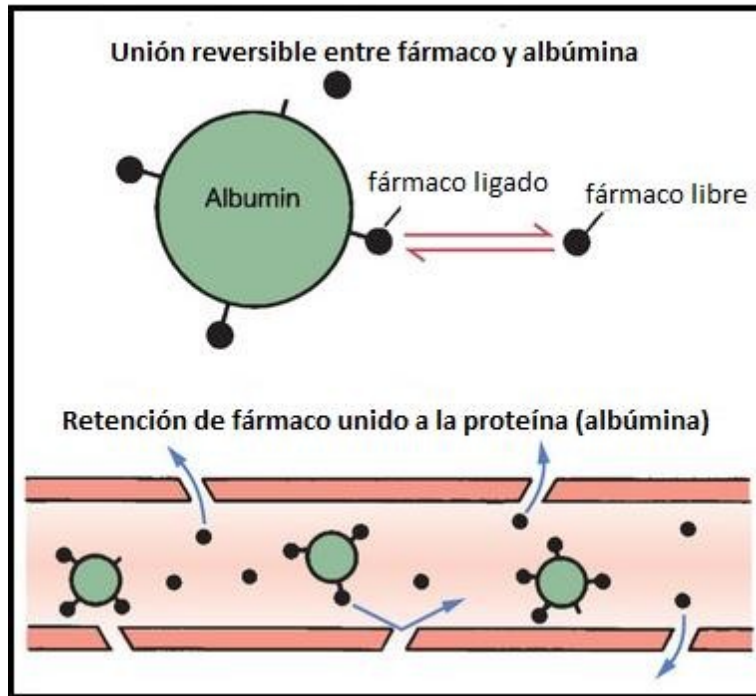


Fig. 3 Unión del fármaco a la albúmina de forma reversible. Modificado de:
Themes (42).

La albúmina posee sitios de unión específicos a cada fármaco (30).

Sitio I: Warfarina

Sitio II: Benzodiazepinas, ibuprofeno y diazepam

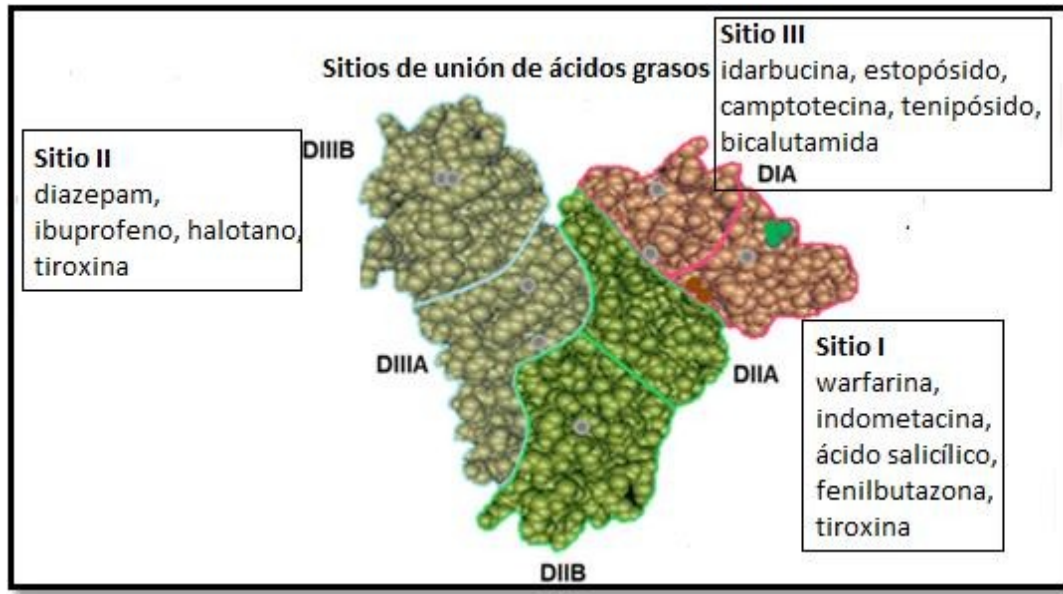


Fig. 4 Sitios de unión I, II y III en la estructura cristalina de albúmina. Modificado de Iqbal H et al (43)

Los medicamentos que poseen mayor porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas son más vulnerables en ser removidos del sitio de unión, ya que el desplazamiento puede relacionarse con interacciones (34).

Tabla 2. Principales interacciones farmacocinéticas absorción

| FÁRMACOS | GRUPO FARMACOLÓGICO | EFEECTO | CONSECUENCIA |
|-----------|-------------------------------|---|--|
| Warfarina | Antagonistas de la vitamina K | Trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y una disponibilidad reducida de la vitamina K | <ul style="list-style-type: none"> Desplazamiento de los anticoagulantes de su unión proteica como los antiinflamatorios no esteroideos. Combinación con diclofenaco mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Al combinar warfarina y fenitoína, los niveles plasmáticos de fenitoína puede alcanzar niveles de toxicidad |

Autor. Chuqui M

III.4 METABOLISMO

Consiste en la biotransformación del fármaco, en su mayoría son metabolizadas por la familia del CYP que se encuentra principalmente en el hígado, pulmón, intestino y riñón en menor cantidad. Las interacciones de este tipo son las que tienen mayor significado clínico, debido a que muchos de los fármacos deben pasar por el hígado para ser eliminado, por ende es importante conocer el metabolismo enzimático para evitar dichas interacciones (24,34,44)

Los citocromos se pueden identificar con las siglas CYP seguido por familia, subfamilia e individuo, además cada uno de ellos cumplen con específicas funciones catalíticas y factores específicos que regulan la expresión, misma por la cual es específico para cada fármaco (24).

Algunas de las enzimas suelen activar las sustancias químicas y profármacos en metabolitos tóxicos para la célula, debido a que un sustrato puede adaptarse a varias enzimas, considerando que cada individuo metaboliza los fármacos de acuerdo a la genética, edad, sexo, fisiología, dieta y xenobióticos (45,46).

Una investigación realizado por, Sienkiewicz y Wiela⁴⁷ de la isoenzima CYP2C19, relacionaron la influencia de mutación del citocromo con respecto al fracaso terapéutico, demostrando que el citocromo influye en el metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones y puede influir en el tratamiento relacionado a ello, por ende estudiarlo podría ayudar a mejorar la terapia, concluyendo que es importante conocer los polimorfismos del citocromo, ya que ayudaría a obtener mejores resultados terapéuticos individuales con menor gasto médico.

Seresirikachorn et al⁴⁸ realizaron un estudio en ratas y colocaron inhibidores enzimáticos con la finalidad de evitar la metabolización por enzimas propias del pulmón, dando como resultado el aumento de absorción de insulina 3 veces más que el control, por lo que se sugiere el uso para la obtención de mejores resultados terapéuticos en pacientes diabéticos.

III.4.1 Inhibición

Se define como la presencia de algún compuesto en una reacción catalítica causando enlentecimiento, un ejemplo básico es la acción de la aspirina sobre las prostaglandinas, cuya función es inhibir la acción de la ciclooxigenasa que es responsable del dolor (45,49).

III.4.1.1 Inhibición reversible

III.4.1.1 Competitiva: se conoce como la oxidación del centro catalizador es decir el grupo protésico hemo. Sucede cuando el inhibidor y el sustrato compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, siendo directo y rápidamente reversible (50).

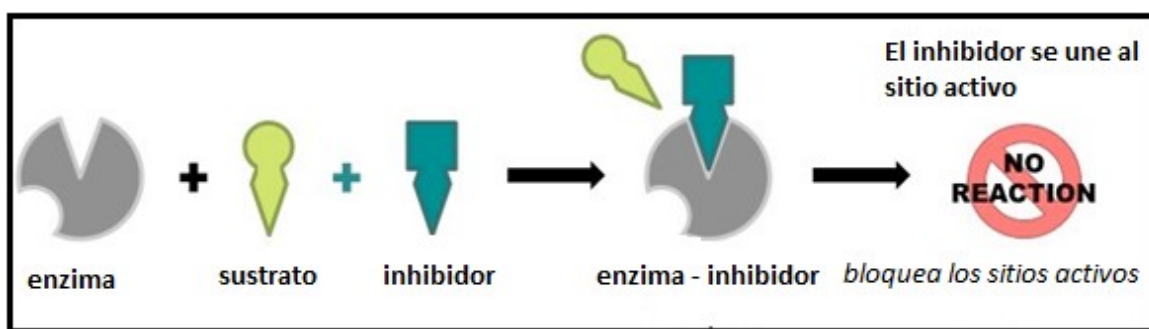


Fig. 5 El inhibidor bloquea la reacción del sustrato bloqueando la reacción. Modificado de: BioNinja (51).

Tal como cimetidina que tiene un anillo imidazol, el cual se va unir al grupo protésico hem, causando la inhibición selectiva de la biotransformación, mediada por CYP3A y CYP2D6 produciendo la metabolización de disopiramida y la coadministración con cimetidina, el cual mostró el aumento significativo de disopiramida en plasma, así mismo algunos de los inhibidores de CYP3A4 actúan por este mecanismo como los antifúngicos (36,50).

Ciertos antimicóticos como el itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol, son inhibidores CYP3A y p-gp, ya que, durante el tratamiento concomitante con ciclosporina, puede disminuir la concentración plasmática, además, se ha registrado que al combinar un tratamiento antimicótico y sirolimus o everolimus puede existir una reducción del 50% (52).

Por otra parte, en una investigación realizado por, Palleria et al³⁰ manifestaron que una persona desarrolló alucinaciones cuando era tratado con venlafaxina y propafenona, debido que son metabolizados por CYP206 y el sustrato de p-gp e incrementando las concentraciones plasmáticas de la venlafaxina.

El omeprazol es un antiagregante plaquetario debido a que se inhibe el CYP2C19, misma función cumple el clopidogrel por ende el combinar no es recomendado (50).

III.4.1.2 No competitiva: El sustrato se une a un lugar que no corresponde, debido a la unión del inhibidor al sitio alostérico, sin embargo, algunos fármacos son no competitivos ya que se reduce la reacción sin cambiar el tipo de afinidad y el producto a forma se reduce, por ejemplo, la carbidopa es un inhibidor no competitivo debido que no se puede transformarse de levodopa a dopamina, razón por la cual no puede atravesar la barrera cerebral cuyo medicamento es usado para tratar el Parkinson (30,53).

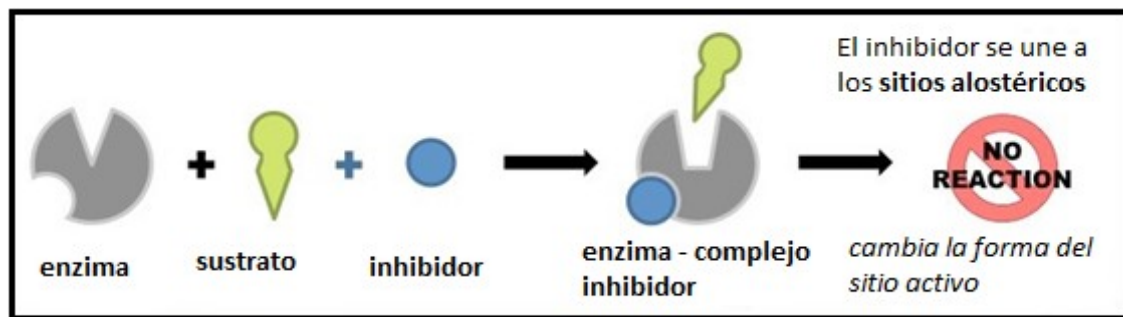


Fig. 6 La unión del inhibidor con la enzima provoca que el sustrato no comparta especificidad. Modificado de: BioNinja (51).

III.4.2 Inhibición irreversible

Se combinan con enzimas que destruyen, el cual forma enlaces covalentes a causa de la formación de un metabolito reactivo durante la metabolización del fármaco. Se considera que los fármacos lipofílicos que poseen un tamaño significativo son más probables de causar inhibición, debido que la oxidación es irreversible del sustrato por CYP3A4 y covalentemente unido a 3A4 (30,50).

Un fármaco se hace vulnerable cuando representa más del 30 y 40% del metabolismo y la misma sea generada por una sola enzima. Por ejemplo, la administración concomitante de inhibidores 3A4 con el hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, podría aumentar la probabilidad de provocar miopatía y rabdomiólisis como es el caso de simvastatina (30).

La eritromicina contiene un anillo de aminoazúcar y una amina terciaria, el metabolismo del CYP3A4 produce un metabolito nitroso durante la reacción de biotransformación de N-hidroxilación y N-oxidación, el cual se une covalentemente con la porción hemo del CYP3A4, mismo que puede impedir las reacciones de oxidación de fármacos como: terfenadina, carbamazepina, midazolam y ciclosporina. (50,54).

III.4.3 Inducción enzimática

Se considera al fármaco que induce el aumento de la concentración plasmática, siendo un proceso lento, ya que se une a la enzima que se está produciendo en mayor cantidad del citocromo P450, misma que puede acelerar el proceso de oxidación y el aclaramiento de una droga, reduciendo el efecto terapéutico por ejemplo fármacos lipofílicos, entre los más comunes son: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y los medicamentos antituberculosos (30,55).

Rifampicina es un antibiótico e inductor de enzimas CYP1A2 y CYP3A en 24 horas en el hígado y el CYP2C y CYP2B6, causando la eliminación de otros fármacos como ciclosporina, midazolam, quinidina y muchos esteroides, este proceso se conoce como autoinducción ya que produce la biotransformación de otros. Por otra parte, el uso concomitante de rifampicina y metadona podría aumentar la dosis de metadona con la finalidad de prevenir el síndrome de abstinencia, así mismo la combinación entre fluoxetina y ketoconazol puede reducir el metabolismo de metadona (30,36,45).

En el caso de los profármacos, la inducción se mantiene varios días luego de su eliminación esto, hace que aumente la concentración y por ende potencie el efecto del mismo, considerando que las interacciones que pertenecen al CYP450 son difíciles de predecir (26).

III.4.4. Inhibición enzimática

Este tipo de inhibición tiene mayor importancia el citocromo P450, ya que afecta a las oxidasas responsables de las xantino-oxidasas, alcohol-oxidasa y monoamino oxidasa-oxidasa, causando la pérdida de la capacidad metabólica que presenta la isoenzima, ya que ciertos fármacos sujetos a esta enzima pueden metabolizarse lentamente e incrementando la probabilidad de toxicidad y pérdida de eficacia (34).

Los profármacos inhiben el metabolismo, el cuál produce menos concentración de su metabolito activo, por ende, disminución del efecto o si es que dicho efecto se desarrolla sobre un fármaco activo, requiere biotransformación para ser excretado, consecuentemente disminuye el aclaramiento y la potenciación del efecto terapéutico, mismo que es dependiente de dosis, por otra parte, la sertralina es un inhibidor leve del CYP2D6 con dosis de 50 mg (35,55).

Tabla 3. Principales interacciones metabólicas

| FÁRMACOS | GRUPO FARMACOLÓGICO | EFEECTO | CONSECUENCIA |
|--|-------------------------------------|---|---|
| Itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol | Antimicóticos | Se metaboliza extensamente por CYP3A4 y CYP2D6 hepático, por lo que sus niveles plasmáticos y efectos pueden ser afectados por fármacos que induzcan o inhiban esta isoenzima | Riesgo de manifestaciones tóxicas como nefrotoxicidad al combinarlos con ciclosporina. |
| Rifampicina | Antibiótico | Inductor de las enzimas hepáticas, por lo que, al incrementar su metabolismo, puede disminuir la actividad de múltiples fármacos | Causa la eliminación de fármacos como ciclosporina, midazolam, quinidina y algunos esteroides. |
| Esomeprazol | Inhibidores de la bomba de protones | Metabolizado por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4 por lo que los niveles plasmáticos pueden modificarse con inhibidores potentes. | Inhibidores potentes: fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina o inductores rifampicina de ambos isoenzimas que sería importante en pacientes con insuficiencia hepática. |

Autor. Chuqui M

III.5 ELIMINACIÓN

La eliminación de fármacos puede darse a través de pulmones, saliva, sudor, hígado (fármacos volátiles), riñón y leche materna, importante durante el periodo de lactancia, teniendo en cuenta la función renal como el principal medio de eliminación, ya que a partir de los 55 años disminuye la tasa de filtración glomerular, flujo sanguíneo y secreción, por ende, el aclaramiento del fármaco disminuye notoriamente provocando toxicidad en el paciente (26,27)

Durante la filtración glomerular, reabsorción tubular y competición por secreción tubular activa, que es la más importante, pueden manifestarse interacciones, ya que varios fármacos usan el mismo mecanismo de secreción, por ejemplo, cuando se usa metotrexato, este induce la aparición de efectos tóxicos de AINES bloqueando la excreción del fármaco antiproliferativo (56).

Probenecid disminuye la eliminación de tiazidas, cefalosporinas, penicilinas, diuréticos de asa, barbitúricos y antidepresivos, así mismo se podría usar en ventaja ya que mantiene mayor tiempo de concentración plasmática en el paciente (52)

Otro mecanismo de interacción es a nivel reabsorción tubular, básicamente consiste en el pH de la orina, debido a que varios de los fármacos se encuentran en forma ionizada que pasan hacia las células tubulares por difusión y al cambiar este mecanismo de ionización se ve afectado la reabsorción, es decir; el fármaco en presencia de un medio ácido se reduce la absorción de los fármacos base y viceversa en un medio alcalino. Esto es claro con los compuestos de trometamina, amonio y diuréticos que afectan la excreción de fármacos tanto ácidos como bases (27).

Se recomienda antes de administrar medicamentos al paciente que posee antecedentes de insuficiencia renal, se debe evaluar la función con el fin de ajustar las dosis, teniendo en cuenta sí, la filtración glomerular es menor a 50 mL/min/1.73

m² el paciente puede presentar problemas de excreción con respecto a los fármacos (57).

Tabla 4. Principales interacciones en la eliminación.

| FÁRMACOS | GRUPO FARMACOLÓGICO | EFECTO | CONSECUENCIA |
|---|----------------------------|--|---|
| Metotrexato | Antimetabolitos | Induce la aparición de efectos tóxicos de AINES | Bloquea la excreción del fármaco antiproliferativo |
| Probenecid | Agente uricosúrico | Usa el mismo mecanismo de secreción | Reduce la eliminación de tiazidas, cefalosporinas, penicilinas, diuréticos de asa, barbitúricos y antidepresivos. |
| Trometamina, amonio y diuréticos | | En un medio alcalino se reduce la absorción de un fármaco base | Afecta la excreción de fármaco ácido y bases |

Autor. Chuqui M

CAPÍTULO IV

IV. POLIFARMACIA

Se utiliza esta terminología para definir al uso simultáneo de varios fármacos ya que hasta la actualidad no existe un número establecido de medicamentos que se considere polifarmacia, sin embargo, algunos autores coinciden que el abuso conlleva múltiples riesgos. Generalmente las personas de edad avanzada son las más vulnerables, ya que son más propensas a presentar reacciones que perjudiquen a órganos y sistemas, con mayor probabilidad de intoxicación. Es por ello la importancia de las prescripciones en este grupo, aunque represente un reto para las entidades de salud que deben trabajar en la elaboración de protocolos y estrategias para evitar dichos problemas (1,58,59)

Muchos de los países no desarrollan investigaciones debido a la falta de demanda y de ingresos con respecto a la prevención y control de polifarmacia, sin embargo, queda demostrado científicamente que el manejo adecuado de la politerapia mejora significativamente la calidad de vida y la disminución gastos económicos, considerando que el adulto mayor es potencialmente cuatro veces más vulnerable a diferencia de un adulto joven (60,61).

IV.1 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

La primera interacción detectada fue fármaco-alimento durante la década de 1960 en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) luego de haber consumido queso, el cuál presentaban contenido de tiramina y comprobaron que 10mg era suficiente para provocar la inhibición de IMAO, luego de este suceso se evidenció que los medicamentos psicotrópicos interactúan con los inhibidores MAO lo que causó preocupación al sistema sanitario, concluyendo que este suceso podría haber sido evitado al estudiarse primero en animales (62).

En el año 1960 sucedió el desastre de la talidomida, cuyo medicamento era usado para tratar las náuseas en mujeres embarazadas, mismo que a partir de los años 1957- 1963 se empezaron a registrar malformaciones en los miembros superiores e inferiores de recién nacidos, posterior a eso se realizaron investigaciones y comprobaron que la talidomida tenía capacidad teratogénica, por ello que a partir

de allí se hace relevancia a la importancia de la farmacovigilancia para evitar estos desenlaces perjudiciales en la salud (44,63,64).

Durante los años 1998 y 2000 salieron del mercado medicamentos como: astemizol, mibefradil y terfenadina, que al ser administrados en conjunto con inhibidores de CYP3A4 como el ketoconazol y eritromicina causa arritmias ventriculares graves, por ende, se podría deducir que el espectro de interacciones es muy amplio, es decir; a mayor consumo de medicamentos mayor probabilidad de presentar interacciones medicamentosas (36,50,65).

En definitiva, es difícil poder determinar cuál es la prevalencia de interacciones en adultos mayores debido a la deficiencia de investigaciones en países subdesarrollados, además hay que tener en cuenta que cada individuo es único y diferente al metabolizar fármacos, por ende, se convierte en una variable difícil de controlar en las investigaciones, sin embargo, adquirir conocimientos con respecto a las interacciones queda evidenciado que mejora el tratamiento clínico del paciente (1,64).

Algunos estudios coinciden que la polifarmacia ha incrementado con el paso de los años, por ejemplo, en Italia desde el 2000 hasta el 2010 la “polifarmacia mayor” aumento del 43% al 53%, lo mismo ocurre en Estados Unidos ya que se registró el incremento del 6% al 15% desde 1995 hasta el 2005. En Ecuador no se ha encontrado estudios fármaco epidemiológicos sin embargo según, Posligna A⁶⁶ considera que los adultos mayores consumen entre 3 a 6 fármacos prescritos, sumado a ello medicamentos por automedicación y productos herbolarios, convirtiéndose en un importante factor de riesgo (58).

IV.2 POLIFARMACIA EDAD Y COMORBILIDAD

El adulto mayor a partir de los 65 años produce cambios fisiológicos constantes, ya sea cambios en la masa corporal que genera alteración en el volumen de distribución, provocando alteración de fármacos con respecto a la distribución y mayor probabilidad de presentar sarcopenia, que se define como la pérdida de masa muscular, causando disminución de funcionalidad, así mismo el aumento de la

grasa corporal influye directamente sobre los fármacos lipofílicos, provocando el incremento de su concentración para su posterior distribución, de la misma forma la cantidad de agua corporal disminuye, por consiguiente, los fármacos hidrofílicos disminuyen el volumen de distribución (67).

Algunas investigaciones coinciden que las mujeres poseen mayor esperanza de vida a comparación de los varones, debido a que el nivel de agua en las mujeres permanece constante y su sistema inmunológico es más fuerte, por otra parte, los varones se encuentran expuestos a mayores riesgos sociales como el tabaco y alcohol, además ellos obtienen profesiones que están expuestos riesgos, por lo que los índices que mortalidad se relaciona más hacia el sexo masculino (68,69).

Otros cambios que se consideran importantes, son la disminución de la capacidad renal ya que al administrar cualquier fármaco el ajuste de dosis va ser necesario como la digoxina, aminoglucósidos, litio y rivaroxabán, así mismo la función hepática también se ve afectada ya que muchos de los fármacos son metabolizados por esta vía, considerando que el tamaño disminuye de un 20 al 40% y en algunas personas el citocromo P450 disminuye hasta el 30%, especialmente cuando padecen de alguna enfermedad como artritis reumatoide (67,70).

La disminución de proteínas plasmáticas genera el aumento del fármaco libre, debido a la falta de unión proteica de fármacos ácidos con albúmina como: digoxina y fenitoína. Así mismo también disminuye alfa-1 glicoproteína reduciendo la unión de fármacos básicos como: omeprazol y propanolol (71).

Al igual la función del sistema nervioso y gastrointestinal, disminuye la cantidad de glicoproteína, cuya función es transportar sustancias y fármacos, además a esa edad los pacientes se hacen más susceptibles al consumir fármacos que causen deterioro cognitivo como: opioides, benzodiazepinas y fármacos psicotrópicos (12,36,71).

Tabla 5. Alteraciones fisiológicas del adulto mayor.

| ADME | Alteración | Efecto | Fármaco |
|-------------------------|---|--|--|
| Absorción | < pH gástrico y alteración de la motilidad intestinal > flujo sanguíneo | < de absorción. < biodisponibilidad | Se reduce la absorción de digoxina e indometacina |
| Distribución | < disminución de agua del 10 al 15%, además reducción de grasa magra. > tejido graso | < del volumen de distribución de fármacos lipofílicos. < volumen de distribución fármacos hidrosolubles. > cantidad de fármaco libre | > volumen de distribución de liposolubles: fenitoína, diazepam, zepóxido > concentración plasmática: digoxina, aminoglucósidos y cimetidina de warfarina, digoxina, furosemida y AAS fluyen como fármaco libre |
| Metabolismo | < reacciones enzimáticas fase I < tamaño hepático | Reducción de función hepática | de Benzodiazepinas corresponden ser metabolizadores de la fase I |
| Excreción | < velocidad de filtración glomerular | Menor función renal | Digoxina |
| Sistema Nervioso | < flujo sanguíneo < neurotransmisores < número de receptores opioides | Alteración del dolor | > mayor dolor ante estímulos nociceptivos |
| Músculo | < masa muscular | Menor función | |

Nota*. Modificado de: Sánchez López M (72)

IV.3 RELEVANCIA CLÍNICA

La polifarmacia es adecuada cuando se adhiere a los requerimientos del paciente, cuyo objetivo es cumplir el tratamiento terapéutico con la menor cantidad efectos e interacciones medicamentosas, ya que a pesar de los avances farmacoterapéuticos no es posible detectar los efectos causados por fármacos, debido que varias investigaciones demuestran que estos efectos deterioran la calidad de vida, del cual el 88% de ellos pueden ser prevenibles (8,19).

Aumentar la esperanza de vida se considera un reto en la sociedad, pero así mismo debe asociarse con calidad de vida, que hace referencia a la armonía tanto física, mental y emocional, cuya finalidad es obtener tranquilidad para el paciente y el sistema sanitario (73).

Es difícil poder cuidar de una sociedad que se encuentre atada a niveles sociales, educativos y económicos, ya que, según investigadores, los pacientes con menor educación reciben prescripciones inadecuadas (PI) y son mayormente más vulnerables a presentar interacciones medicamentosas (17,19,73).

Aunque generalmente los problemas de polimedición se dan en países subdesarrollados debido a que no llevan un control estadístico de prescripciones, además que es notoria la falta de investigación y desarrollo en el campo (74).

Un estudio realizado por, Hsu et al⁷⁴ el 81% de los pacientes consumían más de 5 fármacos y los demás consumían alrededor de 10 fármacos, lo cual manifestaron malestar físico debido a la polimedición, así mismo en Estados Unidos el 40% los pacientes presentaron problemas con la medicación.

Además, se considera que dependiendo del número de fármacos el porcentaje de adherencia terapéutica es inversamente proporcional, por ejemplo, si un paciente ingiere 7 fármacos su probabilidad aumenta un 100%, pudiéndose presentar caídas, deterioro funcional, pérdida de peso, deterioro cognitivo, etc (6,10,75).

Investigaciones realizadas por, Argoti y Muyulema^{76,77} dentro del país, coinciden que la polifarmacia presenta una incidencia entre 60 y 80%, por ello se recomienda utilizar los criterios Screening Tool of Older Person's Prescriptions - Screening Tool

to Alert doctors to Right appropriate, indicated Treatment (STOPP-START) con la finalidad de evitar la prescripción innecesaria.

Por ende, es importante reconocer. Cuáles son los factores que contribuyen a una polifarmacia, con el propósito de mejorar la calidad de vida ya que, García et al⁷⁸ manifiesta que es importante la elección de fármacos para reducir riesgo con respecto a la presión arterial, junto a ello mejorar el estilo de vida del paciente reduciendo la morbimortalidad (79,80).

Por esta razón es indispensable seguir protocolos que atiendan al paciente de manera integral guiados por un equipo sanitario capacitado, sobre todo educar al paciente para que informe al médico los medicamentos que generalmente consume, ya que el buen uso de ellos pone en manifiesto al profesional como persona ética y humana (8,81).

IV.4 FACTORES ASOCIADOS A INTERACCIONES

La importancia de las interacciones medicamentosas es dependiente de la manifestación clínica del paciente, ya que mediante ello se puede intervenir en el proceso de deprescripción, control o ajuste de dosis. Para evitar este riesgo en el paciente se hace indispensable conocer los factores que contribuyen a una interacción sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas que son atendidos por varios médicos (82,83).

Dependiente del paciente

El 85% de los ancianos se ven afectados por la polimedicación siendo los más vulnerables, aquellos que poseen enfermedades crónicas e irreversibles. Por ejemplo, el deterioro cognitivo provoca que el paciente olvide su medicación y dificulta su movimiento, que es un factor importante para la adherencia al tratamiento, la mayoría de autores coinciden que las mujeres son mayormente vulnerables al presentar una polimedicación, ya que presentan mayor número de comorbilidades a diferencia de los varones (84,85).

Wimmer et al⁸⁶ relacionaron la mala prescripción con la falta de adherencia al tratamiento terapéutico, concluyendo que esos factores son causantes directos con

mayores tasas de hospitalización. En otro estudio reportaron que el 59.2% eran polimedicados y el 37% recibían medicamentos potencialmente inapropiados, esto generalmente se debe porque el paciente multimórbido visitó varios médicos aumentando la probabilidad de combinaciones inadecuadas (87).

En un estudio realizado en pacientes por, Alpizár C et al⁶⁵ evidenciaron que el 90% de las interacciones causadas, necesitaban un ajuste de dosis para poder ser evitadas, siendo el promedio de consumo entre 7 fármacos por cada paciente, ya que al ser un mayor número de fármacos los adultos mayores tienden a olvidar la medicación, sin embargo, las mujeres han mostrado ser más cumplidas con el tratamiento terapéutico (88).

Otro caso muy común es la automedicación de AINES para aliviar cualquier molestia, al ser reincidente el paciente con el tiempo puede presentar insuficiencia renal, lesiones gastrointestinales y riesgo cardiovascular, el cual se expone directamente a riesgos que provocan el deterioro constante de su organismo (85,88).

Resnick et al²⁰ indica que un paciente es más vulnerable en recibir prescripciones inadecuadas, cuando él se encuentre en centros geriátricos, presente una hospitalización reciente, menor educación, soledad, falta de recursos económicos y lugar de residencia.

Dependiente del sistema sanitario

Cuando el médico no establece un diagnóstico correcto, generalmente se debe a la falta de comunicación entre médico y paciente, ya sea por la falta de tiempo que disponen en cada consulta, desencadenando deficiencia de indicaciones con respecto a la vía de administración, dosis, combinaciones y mala elección del fármaco que provoque interferencia con alergias (83,89,90).

IV.4.1 Cascadas de prescripción

Se define como la prescripción de otro fármaco a causa de las reacciones que provocan la combinación de otros, asumiendo que el paciente presenta un nuevo

síntoma. Los adultos mayores que poseen enfermedades irreversibles son el principal objeto para presentar dichas manifestaciones (91,92).

Por ejemplo, en un estudio realizado por, Cala C et al⁹³ obtuvieron la participación de 305 adultos mayores y se identificaron 52 pacientes con probabilidad de presentar un efecto cascada, mayormente asociado con las personas que tienen más de tres enfermedades con mayor consumo de AINES debido a los eventos hipertensivos, causando náuseas y mareos, el cual se prescribió metoclopramida y dimenhidrinato. Entre los fármacos que mayoritariamente causan efecto cascada son los antiepilépticos, ansiolíticos, AINES, antidepresivos, antieméticos, antibióticos y fármacos contra la demencia.

IV.5 RELACIÓN DE POLIFARMACIA Y ENFERMEDAD

Es complicado detectar interacciones cuando un paciente está recibiendo una politerapia, los pacientes considerados en riesgo son los que padecen de insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca, epilepsia grave, hipotiroidismo, asma grave, diabetes mal controlada, arritmias cardiacas, pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e insuficiencia hepática (28).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en países en vía de desarrollo, debido a que el 90.8% de los pacientes que llevan esta enfermedad pueden desarrollar interacciones, así mismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y artrosis, son más vulnerables en presentar deterioro funcional y disminución en la calidad de vida, por otro lado, las personas con enfermedades neurológicas son más propensas en consumir medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) (67,74,94).

Hay una relación directa con los pacientes que presentan insuficiencia renal que afecta directamente el proceso farmacocinético del paciente, mismo que se hace necesario el ajuste de dosis en caso de presentar polifarmacia. Los pacientes que consumen psicotrópicos son los que presentan mayores efectos perjudiciales a causa de una mala adherencia terapéutica causando deterioro cognitivo (95).

Un estudio realizado por, Corralo et al⁹⁶ en pacientes diabéticos indica que el consumo promedio de medicamentos es de 5.8 por individuo, además de ello se sumaban otras enfermedades como: problemas cardiacos, hipertensión arterial, circulatorios y problemas osteoarticulares, por lo que el número de medicamentos aumentaba, así mismo investigaciones en pacientes ancianos polimedcados con VIH coincidieron la prevalencia de polifarmacia es muy alta, mismos que mencionan la importancia de la asistencia farmacéutica (97,98).

Según, Kingston A et al⁹⁹ estimaron que para el 2035 las enfermedades aumentarán significativamente, en promedio existirán cuatro enfermedades por individuo, siendo las más comunes: cáncer, diabetes y depresión.

Los datos emitidos por él, Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC)^{100,101} indican las causas más comunes de muertes en los adultos mayores durante los años 2019 y 2020, que son:

“Enfermedades isquémicas del corazón, diabetes mellitus, enfermos cerebrovasculares, influenza - neumonía, enfermedades hipertensivas, enfermedades crónicas de las vías respiratorias y enfermedades del sistema urinario”.

El COVID 19 fue la segunda causa de muerte en los adultos mayores, después de las enfermedades isquémicas del corazón en el 2020 (100,101).

IV.7 CONSECUENCIAS

El uso inadecuado de fármacos desencadena una serie de consecuencias para el paciente y para el sistema sanitario, ya que durante una polimedcación tiene la probabilidad de desarrollar síndromes geriátricos, deterioro cognitivo, pérdida de funcionalidad y delirium, además reducción en la calidad de vida, ya que disminuye la funcionalidad de órganos como el hígado y riñón, afectando al proceso metabólico y de excreción (10,12,102).

Las consecuencias de las interacciones varían de graves a leves y su incidencia aumenta significativamente al pasar los años, sobre todo en países subdesarrollados con mayor impacto económico (103).

Consecuencias asociadas al paciente

Caídas: se puede considerar como la alteración del proceso coordinado entre órganos y sistemas, un estudio relacionado entre polifarmacia, alteración de la marcha y caídas, determinaron que el aumento de medicamentos es proporcional a la probabilidad de riesgo en referencia a la disminución de la marcha entre un 12% al 16% y caídas del 5% al 7% (104,105).

Fragilidad: el paciente puede presentar mayor cansancio, pérdida de peso, disminución de actividad física y disminución en la calidad de vida (105,106).

En un estudio realizado por, Walckiers D et al¹⁰⁷ evaluaron los determinantes de una polifarmacia excesiva, concluyendo que una enfermedad de largo tiempo de característica crónica, depresión y consumo de medicamentos cardiovasculares son factores relevantes para presentar una polifarmacia grave, así mismo en otra investigación en ratones, con administración de múltiples fármacos evidenciaron que afectaba la movilidad, fuerza y equilibrio (108).

Consecuencias asociado al sistema sanitario

Resocialización: se estima que uno de cada diez ingresos hospitalarios se debe a los efectos adversos causados por los medicamentos, los mismos que en su mayoría pueden ser prevenibles evitando la sobreutilización de los servicios de salud (105,109).

Costos: en Estados Unidos se considera que los gastos asociados a los fármacos son de 177 mil dólares por año, además se prevé que la disciplina por parte de pacientes ahorra un 13%. En una investigación realizada por, Jungo K et al¹¹⁰ evaluaron los gastos médicos que puede causar la polifarmacia en adultos mayores polimedcados con enfermedades crónicas, el cuál concluyeron que el 69% percibía una PIM relacionado más hacia el sexo femenino, del total en gasto de medicación inapropiada fue del 10% en fármacos gastrointestinales y del sistema nervioso central (105).

García R et al⁷⁸ evaluaron el costo de la polifarmacia en pacientes que padecen diabetes tipo 2, el cual señalan el costo anual \$182.61 por paciente, lo cual aparenta

ser una cantidad baja, pero si se analiza en una población mayor los costos aumentan y se puede diferenciar la magnitud.

CAPÍTULO V

V. DETECCIÓN DE INTERACCIONES

Para lograr una atención óptima es necesario una buena relación médico - paciente, ya que se hace fundamental para establecer un buen diagnóstico y en consecuencia dar el tratamiento adecuado, con el objetivo de evitar complicaciones durante el tratamiento, sin embargo, al prescribir sin un sistema, que facilite al médico detectar PIM provoca que su paciente se presente a mayores riesgos de eficacia y seguridad(111,112).

Así mismo durante este proceso el desempeño del farmacéutico también es importante, ya que educa al paciente de forma oral y escrita sobre las indicaciones de su tratamiento o ayudarse de un Sistema personalizado de dosificación (SPD) que ayuda a los pacientes polimedicados a identificar cada fármaco con su respectivo horario (85,113).

Además que el farmacéutico está en la facultad de reconsiderar una prescripción inapropiada con el fin de corregir las dosis y las posibles interacciones, cumpliendo con los protocolos establecidos de validación y dispensación, por ello se considera de gran importancia trabajar en conjunto del médico y enfermera en la detección de cualquier manifestación clínica, además considerar implementar recetas electrónicas ya que con ello el paciente obtendrá mayor legibilidad con respecto al fármaco y hora (85,113,114).

V.1 FÁRMACOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

La (PI) influye directamente sobre el estado de salud del paciente ya que según, Rivera P¹¹⁵ manifiesta que al usar los criterios STOPP las benzodiazepinas, opioides y diuréticos de asa se relacionan directamente con caídas, de igual forma la PI se asocia con el número de medicamentos y pacientes multimórbidos (116,117).

En un estudio acerca de la prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada (PPI) basado en los criterios STOPP Y START, el 81.6% recibió una PPI, de ellos

el 7.1% cumplían los criterios START y el 47.6% cumplían con los criterios STOPP, así mismo el 57.3% manifestó una interacción potencial, por lo que concluyen que un equipo multidisciplinar y la ayuda de herramientas ayudaría a disminuir estos índices (8,118).

Por lo tanto, se recomienda evaluar cada medicamento de consumo para evitar caídas que representan un problema para este grupo poblacional que está en crecimiento, considerando que más del 50% de los medicamentos expendidos son dirigidos a esta población y el 80% de ellos toman medicación diaria (8,118).

Otro estudio realizado por, Roux et al¹¹⁹ determinaron la prevalencia de los PIM y estimaron que alrededor del 48.3% prescribía esta medicación, entre los más destacados son benzodiazepinas, inhibidores de la bomba de protones, antipsicóticos, antidepresivos y sulfonilureas de larga duración, por lo que se supone alrededor del 50% consumen estos medicamentos, así mismo señalan la importancia de involucrar al paciente en la totalidad de su tratamiento.

Por ende, los PIM deben ser prescritos hacia los adultos mayores con mayor precaución, sobre todo en aquellos que presenten múltiples enfermedades, destacando la importancia de manejarse con sistemas que ayuden a identificar la PI como los criterios explícitos de Beers y STOPP (12,120).

A continuación, se detalla algunos de los grupos que son considerados como PMI.

Los anticolinérgicos: se encuentran dentro de los programas de deprescripción ya que en algunas investigaciones se pueden asociar con deterioro cognitivo, caídas y muerte, así mismo también lo relacionan con el uso de medicamentos para la demencia, cuyas combinaciones son cuestionadas (121,122).

AINES: forman parte de este grupo, por ejemplo, si un paciente presenta dolor crónico por más de tres meses, este se relaciona directamente con riesgo hepático, renal y cardiaco con mayor probabilidad en desarrollar hemorragias digestivas e interacciones con fármacos de estrecho margen terapéutico, ya que al consumir AINES por más de 90 días se considera potencialmente peligroso (119,123).

Fármacos hipnóticos: hasta la actualidad no existe un fármaco que cumpla con las características de sueño, es decir sin dejar efectos al siguiente día, por ende, los que se consideran seguros son las benzodiazepinas. Sin embargo, también se caracterizan por ser PIM, considerando que los fármacos con vida media larga no son beneficiosos debido que hay más riesgos que beneficios con mayor probabilidad desarrollar deterioro cognitivo, fracturas, caídas y delirium (12,124,125).

Los fármacos nefrotóxicos: deben ser recetados con especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal, problemas cardíacos y diabéticos, de igual forma se debe recomendar la ingesta de líquidos con su respectivo ajuste de dosis y tiempo (126).

IV.2 INTERVENCIÓN PARA DISMINUIR MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

Al prescribir fármacos deben ser justificados científicamente, los mismos que deben cumplir con el perfil del paciente en relación beneficio-riesgo, además que es importante que se adapte al tratamiento farmacológico con el fin de vigilar la adherencia terapéutica (75,127).

Se ha demostrado que la ayuda de herramientas en la prescripción previene la PMI, por ende se debe usar métodos implícitos como el Medication Appropriateness Index (MAI), que son muy usados en estudios e indican la calidad de prescripción basado en ciertos criterios con una puntuación máxima de 18 puntos como prescripción óptima, el problema de ello es que necesitan toda la información del paciente, sin embargo son costosos y de baja fiabilidad a diferencia de los criterios explícitos Beers y STOP/START, que han sido creados por expertos y profesionales en el área, que se resultan más fáciles y seguros de usar (127).

En un análisis comparativo de los criterios STOPP, Beers y Improved Prescribing in the Elderly (IPET), concluyeron que los criterios Beers detectan mayor número de prescripciones inadecuadas para ser usado a nivel hospitalario, así mismo otros

estudios comparativos determinaron que al combinar los criterios BEERS Y STOP aumentaba la sensibilidad en la detección de PIM y que los criterios BEERS son más específicos en la detección de psicofármacos a diferencia de los criterios STOP que son específicos en AINES (61,128).

Es decir, para evitar la polifarmacia se requiere de un equipo sanitario que brinde educación y asesoramiento al paciente para que los procesos de control, distribución y dispensación sean realizados con responsabilidad y el paciente reciba un tratamiento de forma integral y personalizada. Donde exista una sociedad que sea consciente de las consecuencias del uso de fármacos ya que la OMS plantea que es importante promocionar la salud para que los individuos participen de acuerdo a sus necesidades (106,112,129).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VI.1.- CONCLUSIONES

- Se define las interacciones medicamentosas como la combinación de varios fármacos con mayor riesgo que beneficio, además se destaca la importancia de un equipo multidisciplinar y la combinación de herramientas como los criterios explícitos Beers y STOP/START que ayuden en la detección de malas combinaciones, con el objetivo de mejorar la calidad de vida en pacientes vulnerables como los que padecen de: presión arterial, insuficiencia renal, cardíaca, hepática y VIH, además que depende de factores sociales como deficiencia de educación, soledad y lugar de residencia con reciente hospitalización u hospitalizado, siendo mayormente vulnerables los pacientes mayores a 65 años del el sexo femenino, quienes son que asisten frecuentemente a consultas y son atendidas por varios médicos.
- Las interacciones farmacodinámicas son las más frecuentes. Sin embargo, las interacciones de tipo farmacocinético se pueden controlar mediante sistemas y protocolos establecidos dentro de las entidades de salud, entre las principales interacciones farmacocinéticas son: absorción, distribución, metabolismo y excreción, dentro de este grupo el más común en presentar casos de interacción es el metabolismo, ya que puede existir mecanismos de activación e inhibición que no son posibles de controlar mismo que afecta a los procesos de biotransformación a nivel hepático y renal, además que está regulado por la genética, sexo y edad.
- Se define que el grupo terapéutico más prescrito son, fármacos cardiovasculares, gastrointestinal, sistema nervioso central y analgésicos, dentro de estos grupos se encuentran AINES, antihipertensivos, antibióticos y benzodiazepinas, además que las enfermedades del corazón, diabetes, problemas cerebrovasculares son enfermedades más incidentes, además que son enfermedades más vulnerables en presentar polifarmacia en la

población ecuatoriana según datos del INEC, por lo que se debe tener mayor consideración al prescribir.

- No se ha establecido una definición de polifarmacia, aunque varios de los autores se basan en definiciones que han realizado entidades reconocidas como la OMS, FDA, OPS, entre otros. Además, queda demostrado científicamente que los pacientes que poseen polifarmacia presentan mayor probabilidad en manifestar caídas, fragilidad, deterioro cognitivo y hospitalizaciones, lo cual provoca disminución de la calidad de vida y aumento de costos durante el tratamiento que afecta al paciente y al sistema sanitario, siendo uno de los principales gastos económicos en Estados Unidos. En varios de los estudios fármaco epidemiológicos se ha mostrado el incremento de los índices de polifarmacia en países desarrollados y subdesarrollados, sin embargo, en Ecuador no se han encontrado investigaciones.

VI.2.- RECOMENDACIONES

- Hacer un llamado a la comunidad sanitaria sobre las interacciones farmacológicas para realizar esfuerzos en mejorar la farmacoterapéutica con el fin de mejorar la seguridad y eficacia de los fármacos.
- Difundir información en la red con el fin de crear concientización en la población sobre las consecuencias de llevar una polifarmacia.
- En las prescripciones usar sistemas informáticos como los criterios de Beers, STOP/START que ayuden al profesional detectar PIM.
- Realizar investigaciones y estudios fármaco epidemiológicos en el país a gran escala y en diferentes poblaciones ya que con ello se podría visualizar la realidad de la polifarmacia en el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez-Rodriguez JR, Escare-Oviedo CA, Olivares VEC, Robles-Molina CR, Vergara-Martínez MI, Jara-Castillo CT. Polifarmacia en adulto mayor, impacto en su calidad de vida. Revisión de literatura. Rev Salud Pública. 1 de marzo de 2019;21(2):271-7.
2. Castañeda-Sánchez O, Valenzuela-García B. Análisis de costos de la polifarmacia en ancianos. 2015;22(3):72-76.(Aten Fam):5.
3. Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. Sci Rep. 3 de noviembre de 2020;10:18964.
4. Valdés YA, Quintana Izaily, Ramírez Alicia del Rosario. Hipertensión arterial en adultos mayores. caracterización clínica y funcional en el consultorio-1 de palmira. cienfuegos 2017 [Internet]. [Palmira]: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; 2018. Disponible en: <https://jimsmedica.com/wp-content/uploads/2018/06/16.-CIENFUEGOS.-H.-A.-EN-ADULTOS-MAYORES.pdf>
5. Agustí A, Formiga F, San-José A. Polifarmacia en la población de edad avanzada y prescripción inadecuada. Rev Esp Geriatria Gerontol. 1 de julio de 2017;52(4):233-4.
6. Ascar GI, Hespe CB, Hernández MM. Relación entre polifarmacia y número de médicos consultados por pacientes ancianos. Rev Cuba Farm. septiembre de 2015;49(3):0-0.
7. Casanova JMG, Ortiz FOM, Moreno M de la CC, Reyes FM. Polifarmacia en los adultos mayores del policlínico Hermanos Cruz. Univ Médica Pinareña. 15 de octubre de 2019;15(3):329-37.
8. Casas-Vásquez P, Ortiz-Saavedra P, Penny-Montenegro E. Estrategias para optimizar el manejo farmacológico en el adulto mayor. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2016;33(2):335-41.
9. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. Rev Esp Geriatria Gerontol. 1 de enero de 2017;52(1):2-8.
10. Pérez JFR, Pérez A del RR, Zayas JCB. Interacciones medicamentosas como un problema de salud imperceptible en la población. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. 17 de febrero de 2020 [citado 24 de agosto de 2021];36(1). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1091>

11. Ministerio de Inclusión Económica y Social. Dirección Población Adulta Mayor [Internet]. Gobierno del Encuentro. 2020 [citado 21 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.inclusion.gob.ec/direccion-poblacion-adulta-mayor/>
12. Salech F, Daniel Palma QF, Pablo Garrido QF. Epidemiología del uso de medicamentos en el adulto mayor. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de septiembre de 2016;27(5):660-70.
13. Gálvez C. Descubrimiento de interacciones farmacológicas en MEDLINE con el uso de medidas de centralidad. Rev Cuba Inf En Cienc Salud. junio de 2016;27(2):154-67.
14. Seguridad del paciente [Internet]. 2019 [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
15. La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años [Internet]. 2017 [citado 15 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
16. Pérez A del RR, Pérez JFR, Zayas JCB. Polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales en el adulto mayor, una polémica en la prescripción. Rev Cuba Farm [Internet]. 16 de diciembre de 2019 [citado 16 de julio de 2021];52(2). Disponible en: <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/335>
17. Chahin RC. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde: Junio 2014 - Diciembre 2015. Arch Venez Farmacol Ter. marzo de 2016;35(1):1-6.
18. Problemas relacionados con los fármacos en los ancianos - Geriatria [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [citado 15 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/problemas-relacionados-con-los-f%C3%A1rmacos-en-los-ancianos>
19. Hernández Ugalde F, Álvarez Escobar M del C, Martínez Leyva G, Junco Sánchez VL, Valdés Gasmury I, Hidalgo Ruiz M, et al. Polifarmacia en el anciano. Retos y soluciones. Rev Médica Electrónica. diciembre de 2018;40(6):2053-70.
20. Resnick B, Galik E, Boltz M, Holmes S, Fix S, Vigne E, et al. Polypharmacy in Assisted Living and Impact on Clinical Outcomes. Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm. 1 de junio de 2018;33(6):321-30.
21. Pineda R. Interacciones medicamentosas. Medwave [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 16 de julio de 2021];6(05). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medicina/2006/5/2498>

22. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 12 de marzo de 2018;10:289-98.
23. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2 de diciembre de 2018;17(12):1185-96.
24. Zabalegui Yáñez, Adelaida. Administración de medicamentos y cálculo de dosis. 2019.^a ed. ELSEVIER; 248 p.
25. Rodrigues MCS, Oliveira C de. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 16 de julio de 2021];24. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rlae/a/FtSs4nsL4HMBbX8yqgqkkSz/?lang=es>
26. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J -Life Health*. 2016;7(3):105-7.
27. Elsevier. El viaje de un fármaco en nuestro cuerpo: transporte y fases de actividad [Internet]. Elsevier Connect. 2020 [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/enfermeria/edu-el-viaje-de-un-farmaco-en-nuestro-cuerpo-transporte-y-fases-de-actividad>
28. Valls LT i, Martín LG, Vinardell LL. Interacciones, incompatibilidades y estabilidad de los medicamentos. En: Administración de medicamentos y cálculo de dosis, 2020, ISBN 978-84-9113-429-9, págs 61-82 [Internet]. Elsevier España; 2020 [citado 21 de julio de 2021]. p. 61-82. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7839733>
29. Absorción de los fármacos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/absorci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
30. Palleria C, Di Paolo A, Giorè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. julio de 2015;18(7):601-10.
31. Fernández PL, Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; 2015. 1404 p.
32. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana; 2019. 1419 p.

33. Talevi A, Quiroga P, Ruiz ME, editores. Procesos biofarmacéuticos: Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia [Internet]. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2016 [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/51907>
34. Martínez Celdran LM, Guevara Ferrando J, Moreno Royo L. ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas?: el transportador OATP1B1. Farm Comunitarios. 28 de diciembre de 2018;10(4):29-32.
35. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interactions. Rev Med Interne. 2 de mayo de 2018;31(2):170-9.
36. INFAC. Reconociendo al citocromo P450. 2019;Volumen 27. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-27_6_citocromo-P450.pdf
37. Implicancias de la Glicoproteína P en la farmacocinética – Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica [Internet]. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. 2016 [citado 6 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.anfyb.com.ar/2016/11/28/implicancias-de-la-glicoproteina-p-en-la-farmacocinetica/>
38. Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. Clin Pharmacol Adv Appl. 2018;10:123-34.
39. Prachayasittikul V, Prachayasittikul V. P-glycoprotein transporter in drug development. EXCLI J. 12 de febrero de 2016;15:113-8.
40. Fernández de Palencia Espinosa . María de los Ángeles. Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes Onco-Hematológicos [Internet] [tesis doctoral]. [Departamento de Farmacología]: Universidad de Murcia; 2015. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/289419/TMAFDPE.pdf>
41. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF de A, Schroeter G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. Clin Sao Paulo Braz. 2011;66(11):1867-72.
42. Themes UFO. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions [Internet]. Basicmedical Key. 2017 [citado 8 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://basicmedicalkey.com/pharmacokinetics-pharmacodynamics-and-drug-interactions/>
43. Iqbal H, Yang T, Li T, Zhang M, Ke H, Ding D, et al. Serum protein-based nanoparticles for cancer diagnosis and treatment. J Controlled Release. 10 de enero de 2021;329:997-1022.

44. Ramírez Pérez J, Pérez A, Nápoles Y, González M, Borrell Zayas JC. Polifarmacia en adultos mayores del Consultorio Médico de Familia-9, Área-II. Una evaluación desde la comunidad. 2017.
45. Arribas Arbiol E, Gallego Fernández A. Aspectos fundamentales del Citocromo P450. Paracuellos del Jarama, Madrid: ADEMÁS; 2015.
46. Macías Alvia A, Hurtado Astudillo JR, Cedeño Holguín DM, Vite Solórzano FA, Scott Álava MM, Vallejo Valdivieso PA, et al. Introducción al estudio de la bioquímica [Internet]. 1.ª ed. Editorial Científica 3Ciencias; 2018 [citado 3 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.3ciencias.com/libros/libro/introduccion-al-estudio-de-la-bioquimica/>
47. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. Pharm. 1 de noviembre de 2018;73(11):619-24.
48. Seresirikachorn B, Ghadiri M. Chapter 7 - Absorption enhancement of macromolecule-administered intrapulmonary. En: Dua K, Hansbro PM, Wadhwa R, Haghi M, Pont LG, Williams KA, editores. Targeting Chronic Inflammatory Lung Diseases Using Advanced Drug Delivery Systems [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 3 de septiembre de 2021]. p. 147-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128206584000078>
49. Hennessy S, Leonard CE, Gagne JJ, Flory JH, Brensinger CM, Bilker WB. Methods for Studying the Health Effects of Drug-Drug Interactions. En: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 [citado 15 de julio de 2021]. p. 1030-45. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch40>
50. Rao Gajula SN, Reddy GN, Reddy DS, Sonti R. Pharmacokinetic drug-drug interactions: an insight into recent US FDA-approved drugs for prostate cancer. Bioanalysis. 1 de noviembre de 2020;12(22):1647-64.
51. Enzyme Inhibition | BioNinja [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://ib.bioninja.com.au/higher-level/topic-8-metabolism-cell/untitled-6/enzyme-inhibition.html>
52. PhD GMB, Stevens CW. Farmacología Básica. Elsevier Health Sciences; 2019. 575 p.
53. Calderón García AÁ, González-Núñez V. Inhibidores enzimáticos como fármacos con interés biomédico. 20 de marzo de 2019 [citado 16 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://gredos.usal.es/handle/10366/139416>
54. Metabolismo de fármacos: enzimas cyp3a (sub-familia del citocromo p450) - info-farmacia [Internet]. Farmacia hospitalaria. [citado 27 de septiembre de 2021].

2021]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/metabolismo-de-farmacos-enzimas-cyp3a-sub-familia-del-citocromo-p450>

55. Hernández L, Marín K. Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos. *Repert Med Cir.* 1 de abril de 2017;26(2):78-84.
56. Jennifer Le. Excreción de los fármacos [Internet]. MANUAL MDS. 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/excreci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
57. Cala Calviño L, Dunán Cruz LK, Marín Álvarez T, Vuelta Pérez L. Principales características de la prescripción de fármacos en ancianos del Policlínico «José Martí Pérez». *MEDISAN.* diciembre de 2017;21(12):3306-14.
58. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 7 de abril de 2015;13(1):74.
59. Montiel-Luque A, Núñez-Montenegro AJ, Martín-Aurioles E, Canca-Sánchez JC, Toro-Toro MC, González-Correa JA. Medication-related factors associated with health-related quality of life in patients older than 65 years with polypharmacy. *PLoS ONE.* 6 de febrero de 2017;12(2):e0171320.
60. La polifarmacia en el adulto mayor y los efectos directos en su salud [Internet]. 2020 [citado 28 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://delfino.cr/2020/08/la-polifarmacia-en-el-adulto-mayor-y-los-efectos-directos-en-su-salud>
61. Acosta CG, Boietti BR. Valor predictivo de los criterios de Beers y los criterios STOPP para detectar eventos adversos a medicamentos, consultas a emergencias y hospitalizaciones. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 17 de noviembre de 2021];20(2). Disponible en: <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6754>
62. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions - it all began with cheese. *J Intern Med.* 2015;268(6):512-5.
63. Palacios-Rosas É. La catástrofe de la talidomida y su importancia en la seguridad de los medicamentos. *Av En Enferm.* 1 de mayo de 2021;39(2):155-6.
64. Navarro-Michel M. Daños causados por la Talidomida: la batalla legal que no cesa. Comentario a la STS de 20 de octubre de 2015. *Rev Bioét Derecho.* junio de 2016;(37):133-48.

65. Álpizar Cortes JE, Angeles Lozano KL, Ávila Ballesteros D, Luna Calva LL, Torres Cano WD, Olvera Hernández EG, et al. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en pacientes geriátricos. *J Negat No Posit Results*. 18 de julio de 2020;5(9):998-1009.
66. Posligua AAC. Medicamentos potencialmente inadecuados y su manifestación en adultos mayores atendidos en el hospital IESS de Babahoyo, Ecuador (original). *Olimp Publ Científica Fac Cult Física Univ Granma*. 2017;14(44):28-40.
67. Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina (Mex)*. 28 de junio de 2020;56(7):320.
68. Torres RD, Espinosa AH, González LMO, Rodríguez MJS. Polifarmacia en la tercera edad. Algunas consideraciones. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta [Internet]*. 21 de diciembre de 2015 [citado 15 de julio de 2021];38(5). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/607>
69. Linde P. Las 33 causas por las que el hombre muere antes que la mujer. *El País [Internet]*. 4 de abril de 2019 [citado 12 de octubre de 2021]; Disponible en: https://elpais.com/elpais/2019/04/03/planeta_futuro/1554313576_035882.html
70. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 23 de junio de 2016;11:857-66.
71. Covarrubias-Gómez A, Alvarado-Pérez J, Templos-Esteban LA, López-Collada Estrada M. Consideraciones analgésicas sobre el manejo del dolor agudo en el adulto mayor. *Rev Mex Anestesiología*. 2021;44(1):43-50.
72. Sáez López MP, Sánchez Hernández N, Jiménez Mola S, Alonso García N, Valverde García JA. Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. febrero de 2016;23(1):39-44.
73. Robles A. Calidad de vida y polifarmacia del adulto mayor integrante del programa "adultos mayores empacadores" | NURE Investigación. enero de 2018 [citado 29 de septiembre de 2021];Nº 91. Disponible en: <https://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/1206>
74. Hsu K-C, Lu H-L, Kuan C-M, Wu J-S, Huang C-L, Lin P-H, et al. Potentially Inappropriate Medication among Older Patients Who Are Frequent Users of Outpatient Services. *Int J Environ Res Public Health*. febrero de 2021;18(3):985.
75. Álamo C, Aranguren A, Calvo M, Gil P, López J, Lozano I, et al. Farmacología y envejecimiento: los medicamentos en las personas mayores. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología IM&C; 2015.

76. Argoti Enriquez DR. Patrones de prescripción de medicamentos en adultos mayores con hipertensión arterial en la consulta externa del centro de salud Chimbacalle, enero a junio 2018 [Internet] [Grado]. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2020 [citado 28 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/20869>
77. Muyulema LFC. Frecuencia de prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes ≥ 65 años, atendidos en la consulta externa del dispensario central del IESS- CUENCA, 2015 [Internet] [Grad]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2015. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/26939/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACI%C3%93N.pdf>
78. García A LM, Villarreal R E, Galicia R L, Martínez G L, Vargas D ER. Costo de la polifarmacia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Rev Médica Chile. mayo de 2015;143(5):606-11.
79. Rieckert A, Trampisch US, Klaaßen-Mielke R, Drewelow E, Esmail A, Johansson T, et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. BMC Fam Pract. 18 de julio de 2018;19(1):113.
80. Plá García A, Elizarde Gálvez MG, Cárdenas Frieria E, Solares Carreño JC, Nieves Sardiñas BN. Utilización de medicamentos antihipertensivos en el municipio de Jovellanos, provincia Matanzas. Rev Médica Electrónica. agosto de 2016;38(4):517-29.
81. Pérez ADRR, Pérez JFR, Zayas JCB. Prescripción en ancianos multimórbidos y polimedicados de un consultorio, Cienfuegos 2019. Rev Inf Científica Para Dir En Salud INFODIR [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 18 de agosto de 2021];(32). Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/758>
82. CHAHIN, Ramez Constantino. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”: Junio 2014 - Diciembre 2015. 2016;vol.35:1-6.
83. J. Mark Ruscin SAL. Problemas relacionados con los fármacos en los ancianos [Internet]. MANUAL MDS. 2018. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/problemas-relacionados-con-los-f%C3%A1rmacos-en-los-ancianos>
84. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Díez-Manglano J. Pluripatología, polifarmacia, complejidad terapéutica y uso adecuado de la medicación. Rev Clínica Esp. 1 de junio de 2017;217(5):289-95.

85. Palacios Venero R. Polimedición en los ancianos y el papel de enfermería [Internet] [Trabajo Fin de Grado]. Escuela Universitaria de Enfermería Casa de Salud Valdecilla; 2017 [citado 9 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/10547>
86. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-53.
87. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell M-V, Queipo R, Otero Á. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. *Aten Primaria.* 1 de febrero de 2016;48(2):110-20.
88. Cánovas LPL, Fajardo NML, Cánovas LBL, Herrera LAL, Pita GD. Caracterización de pacientes adultos mayores con tratamiento farmacológico antihipertensivo atendidos en el hospital “Dr. León Cuervo Rubio”. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta* [Internet]. 8 de diciembre de 2017 [citado 18 de agosto de 2021];42(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1184>
89. Lugo R GB, Maidana, Gladys M A, Patricia, Domenech MG, Marti A, et al. Errores en las prescripciones de pacientes ambulatorios recibidas en la farmacia Interna de un centro asistencial público. *REVISTA CON-CIENCIA.* 18 de mayo de 2018;VOL.6: 51-61:51-61.
90. Valencia M LB, Pilar M MN. Enfoques complementarios en ancianos con polifarmacia: aproximación a sectores más vulnerables. junio de 2017;Vol. 52. Núm. 3.:páginas 174-175.
91. Picon Solis AJ, Tenesaca Farez CB. Prevalencia y factores asociados a polifarmacia en adultos mayores, Hospital Vicente Corral Moscoso, área de Clínica 2016 [Internet] [bachelorThesis]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2017 [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/27046>
92. Álvarez PLR. La cascada de prescripción, un problema de salud. 2017;21:6.
93. Cala Calviño L, Casas Gross S, Dunán Cruz LK. Efecto cascada en el anciano como consecuencia de la polifarmacia. *MEDISAN.* marzo de 2017;21(3):279-86.
94. Presti AL, Aular Y, Fernández Y, Carrillo M, Arenas E. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con enfermedad cardiovascular polimedcados. *Salus.* 2015;19(2):13-9.
95. Valenza PL, McGinley TC, Feldman J, Patel P, Cornejo K, Liang N, et al. Dangers of Polypharmacy [Internet]. *Vignettes in Patient Safety - Volume 1.*

- IntechOpen; 2017 [citado 11 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/55307>
96. Corralo V da S, Binotto VM, Sá CAD, Bohnen LC, Santos GAG dos. Polifarmácia e fatores associados em idosos diabéticos. *Rev Salud Pública*. 1 de mayo de 2018;20(3):366-72.
 97. Cañabate SF, Ortega Valín L. Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older. *Colomb Medica*. 30 de septiembre de 2019;142-52.
 98. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH. *Farm Hosp*. octubre de 2017;41(5):618-24.
 99. Kingston A, Robinson L, Booth H, Knapp M, Jagger C. Projections of multimorbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing*. mayo de 2018;47(3):374-80.
 100. Carrera S. Registro Estadístico de Defunciones Generales Año 2020 [Internet]. Ecuador: Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2021 jun p. 13. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/boletin_tecnico_edg_2020_v1.pdf
 101. Gabriela Lugmaña, Soledad Carrera, Andrés Albán Fernández. Registro Estadístico de Defunciones Generales 2019 [Internet]. Ecuador: Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2019 p. 9. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf
 102. Solis AJP. Proyecto de investigación previa a la obtención del título de médico [Internet] [Grado]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2017. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27046/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACION%20C3%93N.pdf>
 103. Rodríguez Duque R, Gómez Leyva B, Rodríguez Moldón Y, Díaz Armas MT, Rodríguez Duque R, Gómez Leyva B, et al. Las reacciones adversas como causa de hospitalización. *Correo Científico Méd*. marzo de 2019;23(1):223-44.
 104. Montero-Odasso M, Sarquis-Adamson Y, Song HY, Bray NW, Pieruccini-Faria F, Speechley M. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1182-8.
 105. Arriagada L, Carrasco T, Araya M. Polifarmacia y deprescripción en personas mayores. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de marzo de 2020;31(2):204-10.

106. Vásquez CJZ, Jaramillo MIT, Romero JNT, Riofrío JLB, Suquilanda WAH, Chica DAJ. Percepción del paciente adulto mayor pluripatológico ante la polimedicación. *Psicol UNEMI*. 12 de julio de 2019;3(5):8-17.
107. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 9 de noviembre de 2015;73:50.
108. Huizer-Pajkos A, Kane AE, Howlett SE, Mach J, Mitchell SJ, de Cabo R, et al. Adverse Geriatric Outcomes Secondary to Polypharmacy in a Mouse Model: The Influence of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mayo de 2016;71(5):571-7.
109. Rubio J de DZ, Martínez MAT, Álvarez MGN, Maldonado MLP, Márquez MJDla M. Detección de polifarmacia y prescripción potencialmente inapropiada en el adulto mayor en una unidad de medicina familiar. *Aten Fam*. 31 de octubre de 2018;25(4):141-5.
110. Jungo KT, Streit S, Lauffenburger JC. Utilization and Spending on Potentially Inappropriate Medications by US Older Adults with Multiple Chronic Conditions using Multiple Medications. *Arch Gerontol Geriatr*. 1 de marzo de 2021;93:104326.
111. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform*. 17 de febrero de 2017;19(5):863-77.
112. ROMERO VIAMONTE, Katherine. El conocimiento de la Farmacología en el profesional de enfermería. *Enferm Investiga*. junio de 2018;v. 3, n. 2:95-104.
113. Jiménez Olivas N, Cabrera Majada A, Heredia Ochoa M del P, Moro Valverde A, Martínez Rodríguez ML, Muñoz García C. Sistemas personalizados de dosificación en atención primaria: un estudio multidisciplinar. *Farm Comunitarios*. 30 de septiembre de 2018;11(3):5-12.
114. Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ, Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, et al. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T. *Farm Hosp*. febrero de 2020;44(1):26-31.
115. Rivera Plaza L, Rivera Plaza L. Prescripción inadecuada de fármacos y su relación con el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedcados. *Gerokomos*. 2018;29(3):123-7.
116. Filomena Paci J, García Alfaro M, Redondo Alonso FJ, Fernández San- Martín MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedcados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 1 de enero de 2015;47(1):38-47.

117. Rivas-Cobas PC, Ramírez-Duque N, Gómez Hernández M, García J, Agustí A, Vidal X, et al. Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada. *Gac Sanit.* agosto de 2017;31(4):327-31.
118. Gorricho RM, Casajus-Navasal A, Carrillo-Acevedo L, Serrano-Pérez A, Barajas-Santos MT, Hurtado-Gómez MF. Análisis de la prescripción potencialmente inadecuada según los criterios STOPP/START en un centro socioasistencial. *Pharm Care Esp.* 15 de diciembre de 2017;19(6):Care Esp. 2017; 19(6): 499-520.
119. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract.* 25 de marzo de 2020;37(2):173-9.
120. Remedios SL Dolores. *Enfermería y paciente polimedcado.* Ediciones Díaz de Santos; 2017. 226 p.
121. Anticolinérgicos en ancianos: sigue creciendo la evidencia que desaconseja su uso [Internet]. SEFAP. 2015 [citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sefap.org/2015/09/23/anticolinergicos-en-ancianos-sigue-creciendo-la-evidencia-que-desaconseja-su-uso/>
122. Narayan SW, Pearson S-A, Litchfield M, Couteur DGL, Buckley N, McLachlan AJ, et al. Anticholinergic medicines use among older adults before and after initiating dementia medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(9):1957-63.
123. García C, Lope S. Manejo de analgésicos en pacientes geriátricos hospitalizados [Internet] [Grado]. Universidad complutense; 2015. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SILVIA%20LOPE%20RODRIGUEZ.pdf>
124. Chávez M, Nava M, Palmar J, Martínez MS, Graterol Rivas M, Contreras J, et al. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. *Arch Venez Farmacol Ter.* febrero de 2017;36(1):10-21.
125. Agostini-Zampieron M, Aybar-Maino J, Heit-Barbini F, Arca-Fabre A, Mónaco-Ditieri MC. Uso de psicofármacos en un grupo de adultos mayores de Rosario, Argentina. *Aten Fam.* 1 de enero de 2015;22(1):10-3.
126. Andreu-Periz D, Sarria Guerrero JA. Farmacoterapia en la Enfermedad Renal. *Enferm Nefrológica.* 28 de septiembre de 2017;20(3):267-70.
127. Merino MRG. Estudio sobre la prevalencia de medicación potencialmente inapropiada y de omisiones de tratamiento en población mayor de 65 años a nivel de atención primaria [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>].

Universidad de Málaga; 2016 [citado 30 de septiembre de 2021]. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=147788>

128. Ureña AMO, Fernández JMC, Madriz JPD, Monestel EZ, León DC, Ledezma KM. Análisis comparativo de las herramientas usadas para la prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores en un hospital privado en Costa Rica. *Pharm Care Esp.* 14 de diciembre de 2018;20(6):429-41.
129. Mendoza L, Reyna N, Bermúdez V, Nuñez J, Linares S, Nucette L, et al. Impacto de la polimedicación en la calidad de vida de adultos mayores institucionalizados en un centro geriátrico del estado Zulia. *Arch Venez Farmacol Ter.* junio de 2016;35(2):47-52.

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico

ADME: absorción, distribución, metabolismo, excreción

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

CYP: Citocromo

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

FDA: Administración de medicamentos y alimentos

IMAO: Inhibidores de la monoamino oxidasa

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

IPET: Improved Prescribing in the Elderly Tool

MAI: Medication Appropriateness Index

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

P-gP: Glicoproteína P

PI: Prescripción inadecuada

PIM: Medicación potencialmente inapropiada

PPI: Prescripción potencialmente inapropiada

SPD: Sistema Personalizado de dosificación

STOP/STAR: Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ANEXOS REQUERIDOS



Mayra Alexandra Chuqui Illescas portadora de la cédula de ciudadanía N.º **0105409783**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Interacciones farmacocinéticas más frecuentes en el adulto mayor asociado a polifarmacia”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **10 de febrero de 2022**

Mayra Alexandra Chuqui Illescas

C.I. 0105409783