



Boletín informativo del CIM de la SSDF

Interacciones de Medicamentos

Boletín No. 3
Agosto 2009



Tu salud nos mueve



AGO 2009

Número 3

En este número:

- 1 Interacciones de Medicamentos
- 2 Interacciones Farmacéuticas.
- 3 Mecanismos de Incompatibilidad en Parenterales
- 4 Normatividad
- 5 Virus de la Influenza

Interacciones de Medicamentos

SSDF

“Uno de los Objetivos sustantivos de la Secretaría de Salud del D.F. es el de mantener un sistema de salud eficiente, eficaz, oportuno, de calidad y calidez en el Distrito Federal”⁽²⁾

El Centro de Información de Medicamentos (CIM)

de la SSDF, dedica este boletín a la Interacción de Medicamentos, con el fin de ayudar al uso seguro de los mismos.

Existen siete características deseables a considerar cuando se trata de elegir el medicamento más adecuado para el manejo de los síntomas. Estas incluyen ⁽¹⁾:

1. Un único medicamento con múltiples beneficios terapéuticos.
2. Mínimas interacciones medicamentosas.
3. Versatilidad con múltiples vías de administración.
4. Amplia ventana terapéutica.
5. Costo.
6. Esquema de dosificación.
7. Dosis-respuesta y un límite terapéutico de elevado a inexistente.

Ya que con frecuencia, en la prescripción se requiere que varios medicamentos sean administrados simultáneamente para el óptimo control de los síntomas ⁽¹⁾, se requiere de cuadros de ayuda para evitar interacciones adversas, con la finalidad de disminuir los riesgos de interacciones negativas, y contribuir de esta manera a uno de los Objetivos de la Secretaría de Salud del D.F. que es, la de mantener un sistema de salud eficiente, eficaz, oportuno, de calidad y calidez en el Distrito Federal. ⁽²⁾

Por lo anterior, en este boletín abarcaremos el tema de interacciones entre medicamentos.

Los medicamentos

pueden interactuar entre sí a través de una serie de diferentes mecanismos, que pueden clasificarse como:

- a) farmacéuticos,
- b) farmacocinéticos o
- c) farmacodinámicos. (1 y 4).



“los medicamentos pueden interactuar entre sí, por tres mecanismos diferentes”

PRINCIPALES MECANISMOS DE INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

a) Las interacciones ocurren ANTES de su administración:

Interacciones Farmacéuticas

- Por incompatibilidad entre medicamentos
- Por estabilidad del medicamento

b) Las interacciones ocurren DESPUÉS de su administración:

Interacciones Farmacocinéticas (Tracto GI, Plasma, Hígado, Riñón)

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

Interacciones Farmacodinámicas (órgano blanco)

- Enlace-receptor
- Reactividad del receptor
- Inhibición enzimática
 - Competitiva
 - No competitiva

Las interacciones a través de cualquiera de estos mecanismos pueden resultar en efectos clínicos o respuestas toxicológicas impredecibles. ⁽¹⁾

Interacciones Farmacéuticas.

Las interacciones farmacéuticas se producen por la incompatibilidad entre fármacos, o por modificar sus condiciones de estabilidad, cuando dos o más medicamentos son mezclados juntos físicamente antes de su administración. ⁽⁴⁾

Interacciones Farmacocinéticas

Estas pueden ocurrir cuando las características de disposición de un fármaco (por ejemplo absorción, distribución, metabolismo o excreción) están influenciadas por las características de otro. En este tipo de interacciones, se pueden incluir uno o mas aspectos específicos del perfil farmacocinético del fármaco. Por ejemplo, un compuesto (dícese de cualquier componente en la formulación, alimentos, etc) que puede desplazar

un fármaco del sitio de enlace de proteínas, incrementando consecuentemente su eliminación del cuerpo ⁽³⁾.

■ Interacciones Farmacodinámicas

En la cual, los fármacos compiten por el mismo sistema receptor o fisiológico, alterando la respuesta del paciente a la terapia del fármaco ⁽³⁾.

Este boletín se enfocará únicamente a las interacciones de **tipo farmacéutico**, ya que el tema de Interacciones es muy amplio y contiene gran cantidad de información.

Interacciones Farmacéuticas ⁽⁴⁾

Definición:

Las interacciones farmacéuticas se producen por la incompatibilidad entre fármacos, o por modificar sus condiciones de estabilidad, cuando dos o más medicamentos son mezclados juntos físicamente antes de su administración.

Los textos de referencia pueden proveer información acerca del tema, pero los datos no se encuentran frecuentemente disponibles para el caso de nuevos productos. ⁽⁵⁾

Los factores que afectan la estabilidad y compatibilidad de mezclas, pueden apreciarse ⁽¹⁾ por cambios físicos visibles tales como precipitación, cambios de color, cambios en la viscosidad, o formación de fases inmiscibles que pueden ocurrir cuando se desarrollan incompatibilidades.

Factores que afectan la estabilidad de la solución son el

pH, la concentración, los diluyentes utilizados, tipos de activos, y la temperatura.

En general, los activos con pH similares tienen más probabilidades de ser compatibles que aquellos con una amplia diferencia de pH. Las infusiones deben contener el menor número posible de medicamentos y en las mas bajas concentraciones. ⁽¹⁾



“Factores que afectan la estabilidad de una solución son el pH, concentración, diluyentes y temperatura”.

Factores que afectan la compatibilidad y estabilidad de medicamentos

- El orden de adición de los medicamentos a la mezcla.
- La proporción en volumen en que las soluciones de medicamento son mezcladas.
- Los aditivos presentes en las soluciones del medicamento.
- La temperatura a la cual la mezcla es preparada y entregada.
- Los diluyentes empleados.
- El pH de las soluciones.



Los medicamentos tienen varias rutas de administración. Los médicos deben ser conscientes de las vías alternativas de administración y comprender sus indicaciones y limitaciones. ⁽¹⁾

Una de las vías de administración en la que ocurre con mayor frecuencia este tipo de interacción farmacéutica es la vía parenteral. Algunas de las razones por las cuales emplear esta vía son:

Indicaciones para Infusión Parenteral ⁽⁵⁾

- Disfagia/odinofagia.
- Incapacidad de tomar medicamentos vía oral debido a graves deficiencias.
- Mantenimiento en el control de síntomas mientras el paciente se encuentra inconsciente.
- Control de náusea persistente y vómito.
- Presencia de obstrucción intestinal.
- A petición del paciente que está tomando gran cantidad de tabletas.
- Cuando el paciente se encuentra inconsciente.

Generalmente no es recomendado mezclar soluciones de medicamentos parenterales, debido al potencial de incompatibilidades y la consecuente pérdida de la actividad de uno o de ambos activos ⁽⁵⁾

mezclar dos o más soluciones en la misma bolsa de infusión, en las mismas jeringas o en una junta en "Y", cuando dos o más líneas intravenosas se encuentran ocupadas.

Tales circunstancias incluyen:

Sin embargo, en algunas circunstancias habrá razones para

"... Una de las vías de administración con mayor frecuencia de interacciones farmacéuticas es la vía parenteral.."

Motivos de mezcla de medicamentos parenterales

- Dificultades con el acceso venoso limitando el número de líneas intravenosas disponibles para la administración continua de múltiples fármacos.
- Múltiples fármacos que requieren administración parenteral dentro de un corto período de tiempo, tal y como en el área de urgencias o en los cuidados de terapia intensiva.
- Pacientes que requieren muchos fármacos simultáneamente por infusión continua donde las líneas intravenosas múltiples no están disponibles, por ejemplo, el uso de una jeringa durante los cuidados paliativos.



MECANISMOS DE INCOMPATIBILIDAD EN PARENTERALES.^[6]

a) Activos que precipitan al diluirse

a) Son los casos en los que las soluciones inyectables son formuladas con solventes no-acuosos, para permitir la disolución de una sustancia muy poco soluble en agua, en un volumen pequeño. En estas formulaciones la dilución del inyectable con un

vehículo no acuosos en agua o solución salina puede precipitar el activo. En algunos casos, el fabricante recomienda la administración del medicamento no diluido.

Ejemplo: Algunos medicamentos que han demostrado problemas de solubilidad, y que se formulan en

vehículos de inyección que no son simples soluciones acuosas incluyen a: la digoxina, clonazepam, fenitoína, amiodarona y fitomenadiona.

“Medicamentos como la digoxina, clonazepam, fenitoína, amiodarona y fitomenadiona, pueden precipitar al diluirse”



b) Precipitación de medicamentos debido a cambios en el pH de la mezcla.



“Cualquier cambio en el pH hacia el otro extremo...reducirá la solubilidad del fármaco en agua”.

La solubilidad en agua de cualquier activo es mejorada por la ionización de la molécula. Para una molécula de fármaco que actúa como un aceptador de protones (una base de Lowry-Bronsted), la ionización se logra por una formulación de pH bajo, por lo general como una solución de clorhidrato o una sal de sulfato de hidrogeno (ejemplo: clorhidrato de amiodarona o tartrato ácido de adrenalina). Por el contrario, para una molécula de fármaco que puede perder un protón o ión hidrógeno (un ácido de Lowry-Bronsted- usualmente un ácido orgánico débil), la ionización se logra con una formulación de una solución con pH elevado, usualmente como una sal de sodio o de potasio (por ejemplo, bencilpenicilina sódica).

Cualquier cambio en el pH hacia el otro extremo en la escala de pH reducirá la proporción de activo ionizado a no ionizado en la solución y por lo tanto reducirá la solubilidad del fármaco en agua.

Ejemplos: El más prominente es para la solución inyectable de fenitoína sódica, en la que la formulación contiene agentes solubilizantes no acuosos, ajustada a un pH de 12. La dilución de la fenitoína inyectable, añadiéndola a una bolsa de infusión, disminuye su pH y por lo tanto reduce su solubilidad, resultando en la precipitación del fármaco. La infusión de glucosa al 5% en solución, que tiene un pH de 4.3-4.5, precipitará a la fenitoína casi de inmediato. Cuando esto sucede, ya no esta disponible para el control de convulsiones. De hecho, la inyección de fenitoína es tan incompatible, que en general no debe ser mezclado con cualquier otra solución.

c) Reacciones iónicas que forman sustancias insolubles

Las sales de cationes monovalentes, como el sodio y el potasio, son generalmente más solubles que las formadas con cationes divalentes, como el calcio y el magnesio. La mezcla de soluciones que contengan iones de calcio o magnesio tienen un riesgo importante de formar una sal insoluble de magnesio o calcio.

Ejemplos de ello son mezclar sulfato de magnesio al 50%

y cloruro de calcio al 10% para obtener un precipitado insoluble de sulfato de calcio y la mezcla de ceftriaxona con soluciones que contengan calcio, como la solución Hartmann, (de la cual se generó la Nota informativa No.001/09). Por lo que debe evitarse la mezcla de sales de calcio de fármacos, y en menor medida de magnesio, con fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, tartratos o sulfatos.



“La mezcla de soluciones que contengan iones de calcio o magnesio tienen un riesgo importante de formar sales insolubles”

d) Desnaturalización de moléculas biológicas

Las sustancias biológicas, incluidos los productos derivados de la sangre e insulina, están propensos a desnaturalización cuando se exponen a variaciones en el pH y la osmolaridad.

“Una solución ácida de fármaco más una solución con bicarbonato o carbonato, puede resultar en la producción de gas dióxido de carbono”

e) Formación de gas

La adición de una solución ácida de fármaco a una solución que contenga bicarbonato o carbonato, puede resultar en la producción de gas dióxido de carbono. Sin embargo, la formación del gas es una parte normal de la reconstitución de algunos medicamentos, especialmente la ceftazidima.



g) Cuidados paliativos

Hay una cantidad de fármacos que son comúnmente entregados a través de jeringa a los pacientes que se encuentran en cuidados paliativos. Combinación de

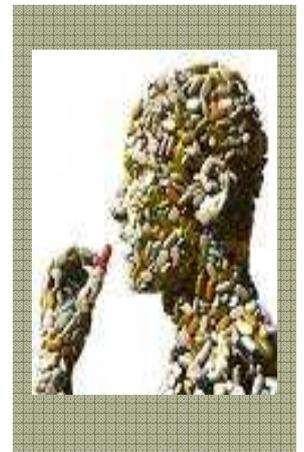
dos, tres o más de estos medicamentos, ocasionalmente necesitan ser co-administrados a través de una jeringa. Algunas combinaciones de medicamentos comúnmente empleados son:

“En cuidados paliativos 2-3 o más medicamentos pueden ser co-administrados”.

Combinación de fármacos empleados comúnmente en los cuidados paliativos

Haloperidol y midazolam
Hidromorfina y clonidina
Metoclopramida y atropina
Metoclopramida y midazolam (y morfina)
Metoclopramida y morfina
Morfina y clonidina
Morfina y glicopirrolato
Morfina y midazolam

* En los ajustes de cuidados paliativos y en control del dolor crónico, combinaciones de hasta 4 de estos fármacos pueden ser mezclados en la misma jeringa para su uso por más de 24 hrs.



Permítanos ayudarle:

En el Centro de Información de Medicamentos (CIM) de la Secretaría de Salud del D.F. contamos con las siguientes fuentes de información: MD consult (con 53 referencias de libros, 35 referencias del área clínica, 53 publicaciones como Journals, Lancet); Libros como el: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica; Stockley's. Drug Interactions; consultas en fuentes como FDA, EMEA, OMS, CDC).

Normatividad

En el CIM de la SSDF, queremos brindarle la atención oportuna a los requerimientos que solicite sobre Interacciones entre diversos medicamentos.

Por otra parte, los fabricantes de medicamentos deben de proveer esta información. En México la Norma Oficial Mexicana: NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos, tiene como objetivo establecer los requisitos que deberá contener el etiquetado de los medicamentos de origen nacional o extranjero que se comercialicen en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos.

En el punto: 5.5.6.4 Cuando este tipo de productos no cuenten en su presentación con el diluyente para su reconstitución, se deberá expresar la leyenda:
"Diluyente recomendado: (describir cuál y su volumen) y las recomendaciones o instrucciones para su reconstitución", que pueden ir en instructivo anexo o impreso.

En el punto 6. Leyendas y de acuerdo con la clasificación contenida en el numeral 5.11.1, las leyendas para el etiquetado de los medicamentos se incluirán conforme a lo siguiente:

6.2 Para las fracciones V y VI.

6.2.1.5.5 Interacciones medicamentosas y alimentarias. ⁽⁸⁾

Aunque la experiencia ha demostrado, que muchos de los efectos adversos e Interacciones (por ejemplo con alimentos u otros medicamentos) y los factores de riesgo, solamente salen a la luz durante los años posteriores a la liberación del medicamento⁽⁹⁾.



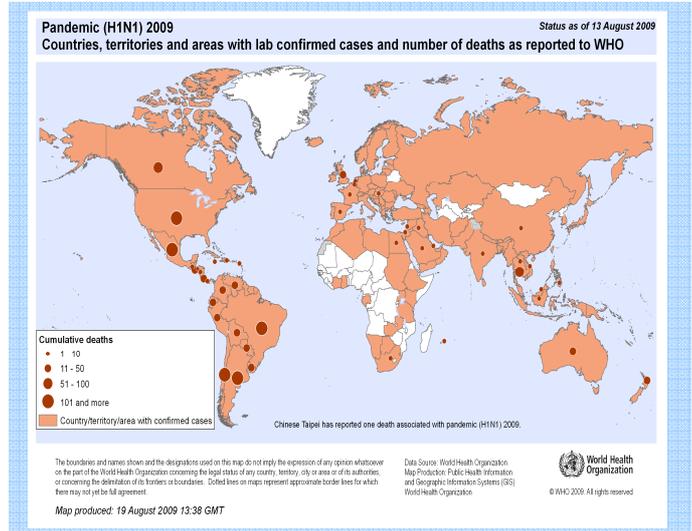
Virus de la Influenza ⁽¹⁰⁾



La OMS mantiene actualizada constantemente información acerca de la Pandemia

(H1N1) 2009. en su pagina web⁽¹⁰⁾, presentando su última actualización al 19 de agosto del 2009, y de la cual anexamos la siguiente información.

La siguiente gráfica muestra las ciudades, territorios y áreas con casos confirmados y el número de muertes reportadas a la OMS.

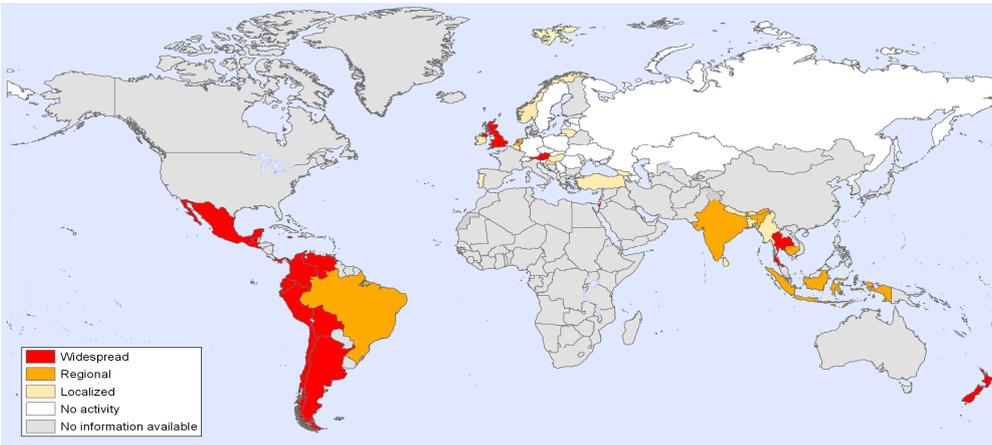


En la gráfica se observa el número y la distribución de los sitios donde se han reportado actividad de influenza a la semana 32 (03 al 09 agosto):

Geographic spread of influenza activity

(Geographic spread reflects the number and distribution of regions within a country reporting influenza activity.)

Status as of Week 32
03 Aug - 09 Aug 2009

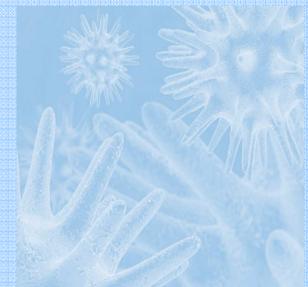


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 19 August 2009 11:39 GMT



La SSDF se prepara ante un eventual contingencia (posible rebrote) que pudiera suceder durante los meses invernales.

Mantente informado del virus de la Influenza. Te invitamos a conocer la información contenida en esta página, entrando a la siguiente dirección electrónica:

<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

Bibliografía

1. Walsh, Randy D. Miller, Kirk V. Shepard, Edwin D. Dickerson. Palliative Medicine, 1st ed. CHAPTER 124. Interactions. Side Effects, and Management. 2008. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/151680927-3/867472404/2038/129.html#4-u1.0-B978-0-323-05674-8..50128-6--cesec1_2070 [Consulta: agosto 2009].
2. Portal web de la Secretaría de Salud del D.F. Disponible en: http://www.salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_content&task=view&id=25&Itemid=40 [Consulta: agosto 2009]
3. Shannon: HADDAD AND WINCHESTER'S CLINICAL MANAGEMENT OF POISONING AND DRUG OVERDOSE, 4th ed. 2007. SAUNDERS ELSEVIER, Philadelphia, PA 19103-2899. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/book/body/151680927-3/867472404/2045/10.html#4-u1.0-B978-0-7216-0693-4..50010-4--bib4> [Consulta en: agosto 2009]
4. FDA. Development & Approval Process (Drugs)/Development Resources. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. Disponible en: [http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm#Types of Drug Interactions](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm#Types%20of%20Drug%20Interactions) [Consulta: agosto 2009]
5. European Medicines Agency *Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. NEONATES WORKSHOP. WORKSHOP ON REGULATORY AND SCIENTIFIC ISSUES RELATED TO THE INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR NEONATAL USE.* 07 November 2006. Doc. Ref: EMEA/484678/2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/workshops/neonates/final.pdf> [Consulta: agosto de 2009]
6. <http://www.australianprescriber.com/magazine/31/4/98/101/>
7. F. Schröder Krh-Hyg + Inf. Verh. Interacciones entre medicamentos. (1994) 16 (2) 43-47.
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos. Fecha de publicación: 10 de abril de 2000. Disponible en: <http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsdl/collect/nomssa/index/assoc/HASH01a3.dir/doc.pdf> [consulta: agosto 2009]
9. Organización Mundial de la Salud. OMS. WHO Policy Perspectivas on Medicines. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. 2004. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf. [Consulta: agosto 2009]
10. Organización Mundial de la Salud. OMS. Global Alert and Response (GAR). Pandemic (H1N1) 2009. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html> [Consulta: agosto 2009]



Xocongo No.225 • 4o Piso •
Col. Tránsito • C.P. 06820
• Delegación Cuauhtémoc •
Tel. 51 32 12 00 Ext. 1707
México, D.F.

TELÉFONO:
(55) 51321200
(55) 51320900

FAX:
(55) 51321200
ext 1711

CORREO ELECTRÓNICO
rocio.mejia@salud.df.gob.mx

Directorio

Lic. Marcelo Ebrad Casaubón
Jefe del Gobierno del D.F.,

Dr. Armando Ahued Ortega
Secretaría de Salud del D.F.

Dr. Ignacio Villaseñor Ruiz.
Subsecretario de Servicios Médicos e Insumos.

Dr. Jorge Camarillo Muñoz
Director de Medicamentos, Insumos y Tecnología

Q.F.B. Héctor Salgado Schoelly
Coordinador de Medicamentos

M. en A. Francisco Tomás Delgado Cruz
Subdirector de Farmacoterapia

Q.F.B. Rocío Mejía Vázquez
JUD de Información Farmacológica

Comentarios...

Para cualquier duda sobre este boletín diríjase al Centro de Información de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos, Insumos y Tecnología de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, ubicada en la calle de Xocongo No. 225. 4º. Piso en la Col. Tránsito, con un horario de atención de 9:00 a 17:00; o bien al Teléfono 51321200 ext. 1707, o envíenos un correo electrónico a: rocio.mejia@salud.df.gob.mx

Autores de la publicación :

Rocío Mejía Vázquez, Francisco Tomás Delgado Cruz, Héctor Salgado Schoelly, Jorge Camarillo Muñoz.



Tu salud nos mueve

