



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA
Unidad Xochimilco**

INFORME FINAL DEL SERVICIO SOCIAL

*Estado del arte del manejo terapéutico en población geriátrica,
guías de des-prescripción/prescripción y criterios stopp-start para la
reducción de las PPI*

Maxel Francisco Verde Alvarado

**Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos
académicos**

Nombre y firma del asesor interno:

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Cargo: Profesora investigadora

No. económico: 17902

Nombre y firma del asesor interno:

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares

Cargo: Profesora investigadora

No. económico: 32807

Alumno: Maxel Francisco Verde Alvarado

Matricula: 2183029498

ÍNDICE

Título e introducción.....	3
Antecedentes.....	4
Justificación.....	6
Objetivo general y objetivos particulares.....	8
Metodología.....	9
Resultados y discusión de los resultados.....	11
Criterios stopp más comunes en México.....	11
Criterios start más comunes en México.....	13
Figura 1. Los criterios stopp más comunes reportados en México.....	13
Figura 2. Los criterios start más comunes reportados en México.....	14
Tabla.C Síntomas asociados a Parkinson inducidos por medicamentos.....	14
Calendario de actividades.....	17
Conclusiones.....	16
Anexos.....	18
<u>Anexo1. Propuesta de guía compilada sobre los criterios stopp-start razonada para el adulto mayor</u>	18
Criterios stopp más comunes en México.....	18
Criterios start más comunes en México.....	20
Algoritmos.....	21
Algoritmo 1. Prescripción farmacológica.....	21
Algoritmo 2.....	22
Algoritmo 3.....	23
Instrumentos para detectar la prescripción inapropiada en el adulto mayor.....	27
Evidencia y recomendación para interacciones.....	33
Interacciones fármaco-fármaco.....	33
Interacciones fármaco-enfermedad.....	35
Interacciones fármaco-nutrimiento.....	36
Interacciones fármaco-hierba.....	45
Cambios fisiológicos a considerar debidos al envejecimiento que pueden afectar.....	54
Esquema fármaco-nutrimiento.....	55
Esquema fármaco-hierba.....	56
Anexo 2. Infografía.....	58
Referencias.....	59

Título: *Estado del arte* del manejo terapéutico en población geriátrica,
guías de des-prescripción/prescripción y criterios stopp-start para la reducción de las PPI

Maxel Francisco Verde Alvarado

Responsable académico: M. en C Alma Elena Ibarra Cázares, Dra. Norma Angélica
Noguez Méndez

Introducción

Los pacientes geriátricos están especialmente expuestos a eventos adversos de medicamentos, los problemas de farmacoterapia (empleo terapéutico de los medicamentos) son particularmente más difíciles debido a que la farmacocinética (actividad de los medicamentos en el cuerpo durante un período de tiempo, en el que se incluyen los procesos de absorción, distribución y eliminación de los medicamentos¹) y la farmacodinamia (en el que se estudian los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo²) se ven alteradas en comparación con los adultos más jóvenes.

El término prescripción potencialmente inadecuada (PPI) hace referencia a la situación en la que el riesgo de sufrir efectos adversos con un fármaco supera al beneficio clínico, cuando existe una alternativa terapéutica más segura o eficaz, y a la omisión de medicamentos que deberían estar indicados en un paciente por su beneficio clínico, pero que no se han prescrito.³

Para evaluar la PPI se desarrollaron en Irlanda los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) /START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), cuya primera versión se publicó en 2008. Posteriormente fueron revisados y se publicó una segunda versión en 2015⁴, redactándose una nueva versión en castellano que consta de 80 criterios STOPP y 34 criterios START, aun habiendo discrepancias en relación con alguno de los criterios que han sido matizados por los autores de los criterios en castellano de la edición 2014⁵. Estos criterios son una de las herramientas más usadas en Europa para la detección de la PPI y se encuentran avalados por la European Union Geriatric Medicine Society, validados en 6 países europeos y como se mencionó adaptados al contexto español.⁶ Los criterios STOPP/START recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción en las personas mayores, son fáciles de relacionar con el diagnóstico (ya que están agrupados por sistemas fisiológicos) y pueden integrarse en los sistemas informáticos de prescripción.⁷ La PPI detectada mediante los criterios STOPP/START se relaciona con resultados desfavorables en salud.

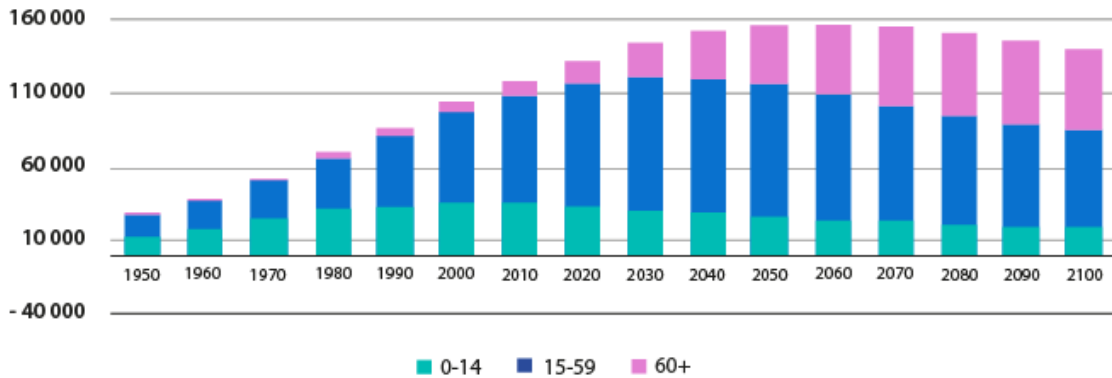
Antecedentes:

México es un país con una población geriátrica de gran tamaño que va en aumento, conforme al INEGI censo poblacional 2020 el 11.0% de la población total del país eran personas adultas mayores de 60 años o más, lo que equivale a 1.7 millones⁸, según datos del INEGI para los años venideros la población de adultos mayores va a aumentar en 1.1

millones para el 2060, de los cuales 48% serán adultos mayores del sexo masculino y el restante 52% adultos mayores del sexo femenino, lo que torna imperante el hecho tener que mantener los sistemas de salud enfocados a geriátricos optimizados y actualizados.⁹

Gráfica 1

Población total y por grupos de edad (miles). México, 1950-2100

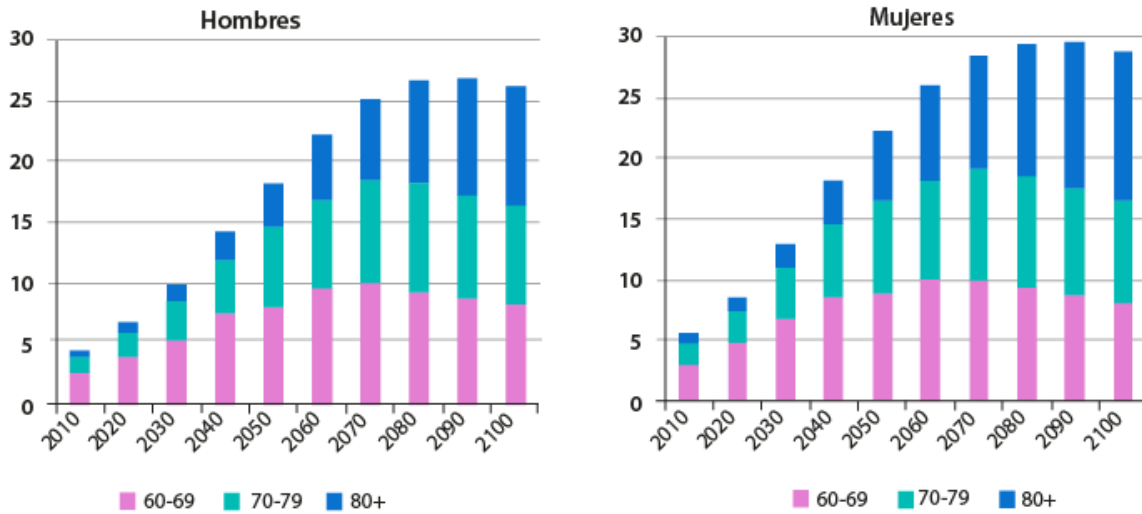


Fuente: datos de United Nations. *World Population Prospects-2012*. New York, Population Division, United Nations.

Figura 1

Gráfica 2

Población de [60+] en grupos de edad y sexo (millones), 2010-2100



Fuente: datos de United Nations. *World Population Prospects-2012*. New York, Population Division, United Nations.

Figura 2

Además de que este grupo de pacientes es el más propenso a sufrir enfermedades degenerativas que afectan su calidad de vida, existen otros padecimientos que son un gran problema a tratar, según el boletín del Instituto Nacional de Geriátrica se estima que las principales causas de enfermedades en personas de 60 y más años de edad en el mundo corresponden a enfermedades cardiovasculares (30.3 por ciento); cáncer (15.1 por ciento); enfermedades pulmonares crónicas (9.5 por ciento); enfermedades músculo esqueléticas

(7.5 por ciento); y los trastornos mentales y enfermedades del sistema nervioso (6.6 por ciento). México se enfrenta a dos transiciones muy importantes, la poblacional y la epidemiológica. En menos de 30 años, el país duplicará su proporción de personas mayores de 60 años, del 10 por ciento de la población al 20 por ciento. Esto es un proceso acelerado en comparación de países como Francia, a quien le tomó cerca de 150 años llegar a esa misma cifra. Este tiempo reducido, nos obliga a saber qué va a ocurrir y cómo prepararnos como sociedad y sistemas de salud. De acuerdo al estudio sobre el envejecimiento global y la salud de adultos (SAGE por sus siglas en inglés), en México se estima que alrededor del 67% de las personas de 60 y más años de edad presenta diferentes enfermedades crónicas como lo son la angina de pecho, osteoartritis, asma, cataratas, diabetes, enfermedad cerebrovascular, neuropatía crónica, hipertensión arterial y depresión, lumbalgia crónica, déficit auditivo y obesidad. Estas enfermedades son la principal razón de la pérdida de años de vida saludable. Cuando hablamos de la carga de la enfermedad significa que debemos contemplar las muertes y la discapacidad que genera la misma. Así, podemos llegar a ver cómo la enfermedad repercute en los años de vida saludable que tiene una persona.

Resulta crucial señalar que además de la muerte prematura, las personas mayores que sufren una o varias enfermedades crónicas tendrán una reducción de los años de vida saludable. Conforme se suman más condiciones crónicas en la misma persona y avanza su edad, aumenta la cantidad de limitaciones del funcionamiento que se pueden presentar; por ejemplo las mujeres de 75 y más años de edad con tres condiciones crónicas de salud coexistentes pueden presentar limitación para realizar cinco de 19 actividades cotidianas; y los hombres de 65-74 años de edad con siete enfermedades crónicas coexistentes pueden presentar limitación para realizar 10 de 19 actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Esta información epidemiológica hace palpable un panorama complejo de enfermedades en la persona mayor. Este nuevo reto implica repensar los modelos clínicos y plantear una atención continua a enfermedades degenerativas.¹⁰



Una de las formas de evaluar y juzgar si los tratamientos están actualizados y si se administran de manera correcta brindando las instrucciones correctas de su consumo y

dosificación son los criterios de stopp-start, los cuales recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción en las personas mayores, son fáciles de relacionar con el diagnóstico (ya que están agrupados por sistemas fisiológicos) y pueden integrarse en los sistemas informáticos de prescripción.⁹

El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico, pero también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad.¹⁰

Las personas mayores, son un grupo heterogéneo de pacientes en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades para las que se prescribe un elevado número de medicamentos, con el riesgo consiguiente de reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas.¹¹

Por ello que racionalizar la prescripción en la población de la tercera edad, es una prioridad de los sistemas sanitarios. Las herramientas de detección en la prescripción de las personas mayores y las herramientas de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento correcto (los criterios STOPP/START por sus siglas en inglés) permiten detectar la prescripción potencialmente inadecuada (PPI) a nivel individual. Su aplicación a nivel poblacional permite determinar la prevalencia de PPI y su relación con diversas variables del paciente y del sistema sanitario.¹²

La PPI aumenta con la edad y la polifarmacia y es superior en pacientes ingresados en centros geriátricos y domiciliarios que en los ambulatorios. Es por ello, que el objetivo de este boletín sea el de mostrar la utilidad de los criterios STOPP/START para detectar la prescripción potencialmente inadecuada (PPI) en las personas adultas mayores como una herramienta que garantice las condiciones óptimas de salud de esta población.¹³

Justificación:

Para aumentar la calidad de vida de los pacientes geriátricos es necesario analizar los tratamientos que se les administran, y revisar las posibles omisiones del tratamiento, lo que puede afectar al paciente adulto mayor.

La investigación de casos clínicos aunado a la utilización de análisis con los criterios stopp-start procurarán mantener óptimos los tratamientos enfocados en el área de geriátricos y de ser necesario actualizarán los criterios establecidos en el tratamiento para que su uso sea más seguro para los adultos mayores; los criterios stopp (diseñados como afirmaciones que describen posibles casos de PPI en pacientes mayores de 65 años¹⁴) y start (que indican el inicio de alguna acción ya sea la administración de un medicamento o fármaco u alguna otra práctica que beneficie al paciente de la tercera edad¹⁵) serán las herramientas principales dentro de este estudio para analizar los casos clínicos ejemplificativos.



Los criterios start representan una herramienta para llamar la atención sobre los tratamientos indicados y apropiados basados en la evidencia disponible. En este caso, se asume que quien realiza la prescripción observará todas las contraindicaciones específicas de los fármacos prescritos antes de recomendarlos en pacientes mayores. Su ventaja radica en implementar algún medicamento que ayude a mejorar la calidad de vida del paciente geriátrico sin producirle alguna reacción adversa.¹⁶

Los criterios stopp representan la Prescripción inapropiada (PI) en caso de omisión, aunque en la clínica las causas son muy complejas en los adultos mayores estas omisiones son de causa discriminatoria o irracional, pretenden optimizar el tratamiento crónico domiciliario del paciente anciano, en función de la situación fisiopatológica del paciente.

Los criterios STOPP incluyen 65 indicadores de prescripción potencialmente inapropiados como interacciones, duplicidad, aumento de riesgo de deterioro cognitivo y de caídas en personas mayores.¹⁷

Las ventajas de su uso se centran en la práctica clínica en nuestro entorno y aparecen en sus tablas fármacos de uso habitual. Detecta la prescripción inadecuada y también la falta de prescripción de medicamentos que deben estar indicados. Se organizan por sistemas fisiológicos y van asociados al diagnóstico. Incluyen interacciones fármaco con fármaco y fármaco con enfermedad. Estos criterios son aplicables en diversos ámbitos clínicos, incluyendo cuidados domiciliarios y constituyen una herramienta fiable y validada en nuestro país. Son de fácil y rápida aplicación.¹⁸

Un ejemplo de la utilidad de los criterios stopp-start es, aplicando criterios stopp en Inglaterra el panel de expertos acordó que, en la mayoría de los pacientes mayores, la dosis estándar de mantenimiento de digoxina no debería exceder de 125 mg por día, debido a que la filtración glomerular desciende con la edad, aumentando el riesgo de toxicidad. La dosis de mantenimiento de ácido acetil-salicílico debería exceder de 150mg por día, debido a la falta de beneficios añadidos y al mayor riesgo de hemorragias a dosis mayores. El panel de expertos coincidió también en que el indicador bioquímico de insuficiencia renal fuera una creatinina sérica superior a 150mmol/l (1,69mg/dl) o una tasa de filtración glomerular (GFR) inferior a 50ml/min, basado en las recomendaciones del British National Formulary, logrando identificar la dosis adecuada de digoxina y como la creatinina sérica sirve de indicador bioquímico para la insuficiencia renal.¹⁹



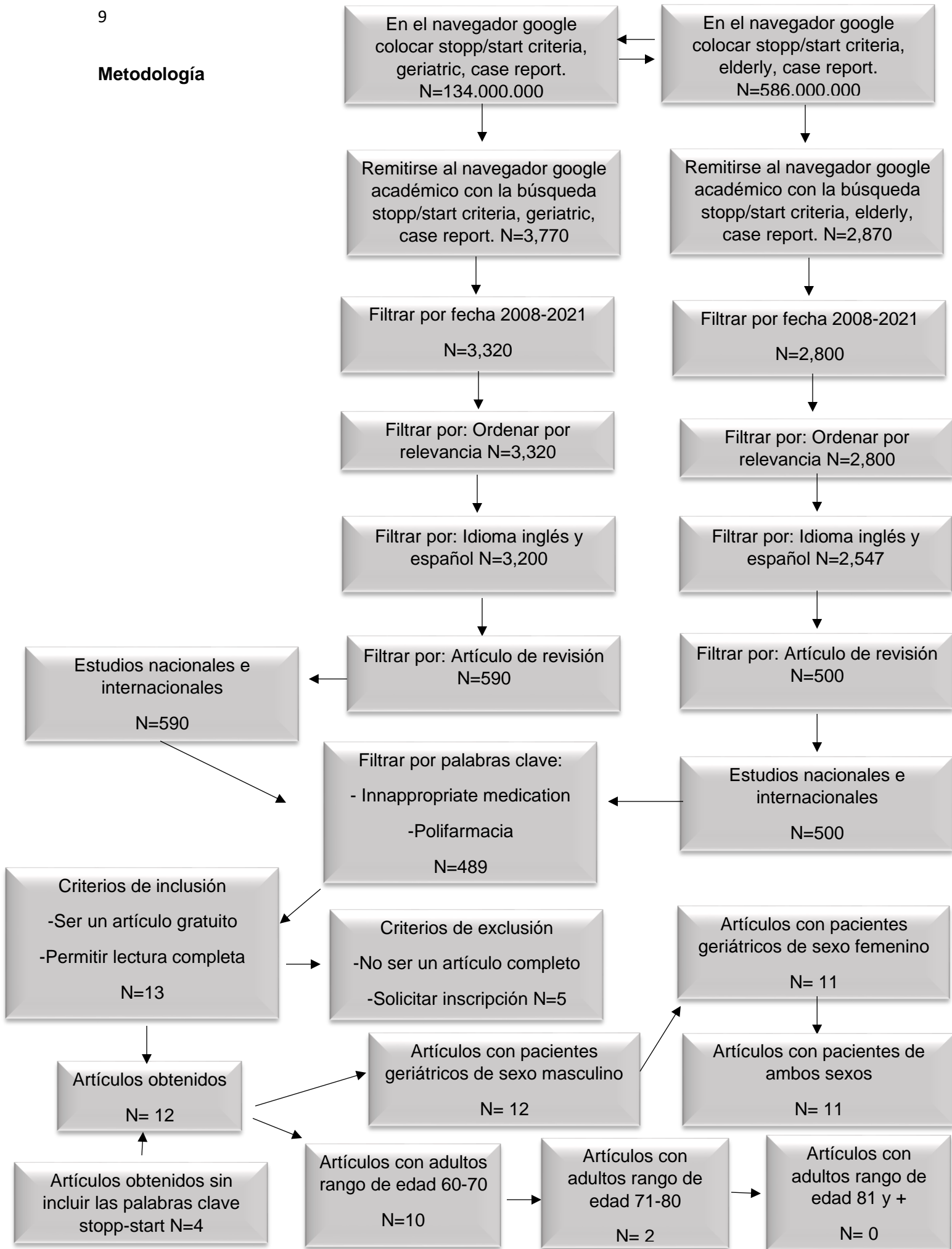
Objetivo general:

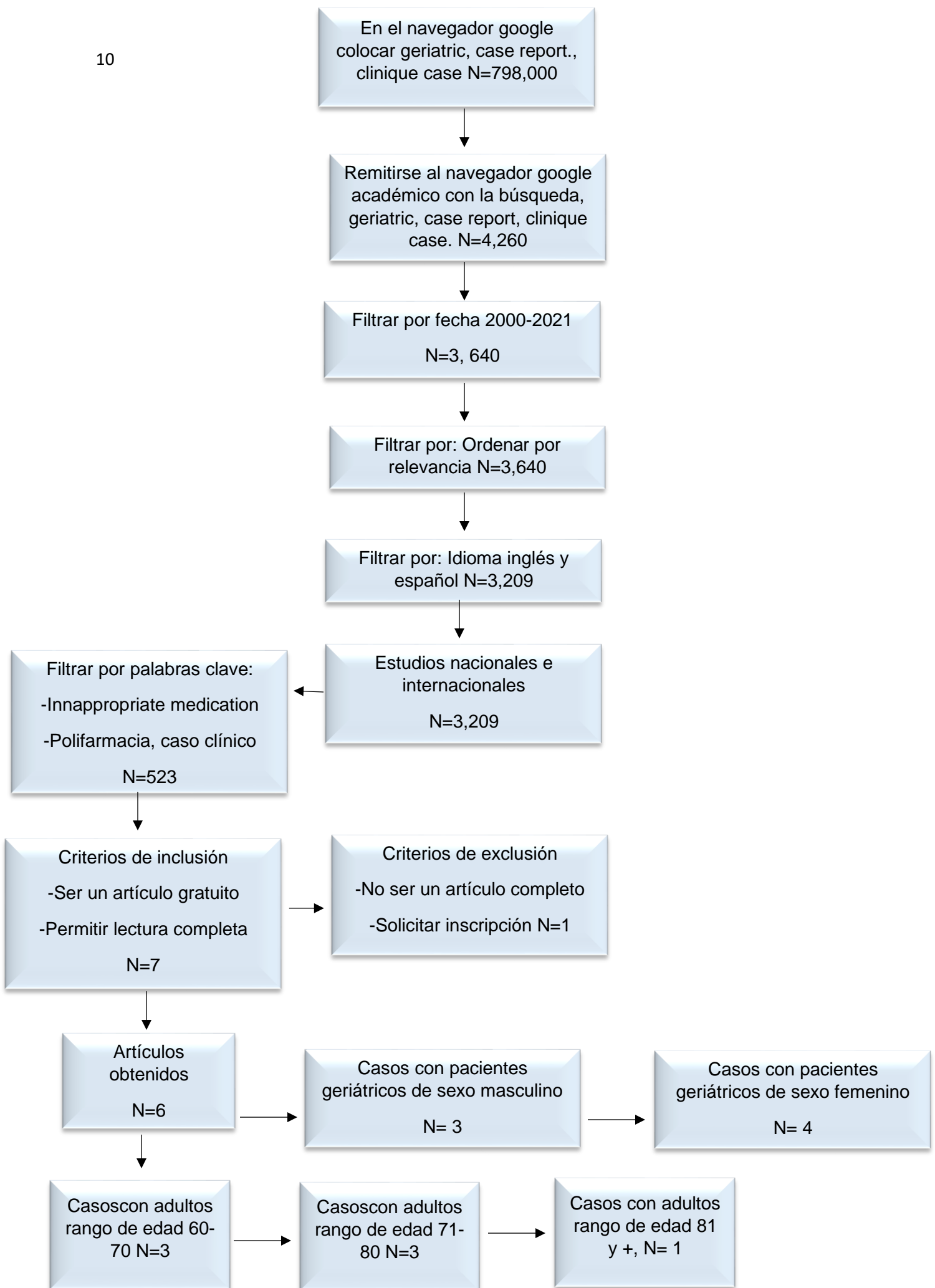
Analizar las guías para prescripción, así como los criterios stopp-start y la idoneidad de la prescripción en población geriátrica.

Objetivos particulares

1. Elaborar un repositorio de casos clínicos, evaluándolos con los criterios stopp-start.
2. A partir de la revisión de casos clínicos generar una guía de utilidad clínica.
3. Sugerir algoritmos de des-prescripción y prescripción que permitan mejorar la terapéutica farmacológica en población geriátrica.
4. Elaborar material didáctico (presentación, infografía, tríptico) para informar sobre la utilidad de la guía generada y los algoritmos de prescripción/des-prescripción

Metodología





Resultados y discusión de resultados

Al realizar la búsqueda y comparación de las guías stopp-start disponibles, se seleccionaron las guías de prescripción del IMSS con el código “558-12-Guía con causa del adulto mayor”, la guía titulada “Criterios stopp-start 2019” emitida por el gobierno de la Ciudad de México y la guía del IMSS titulada “INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES en la atención del adulto mayor”. Estas guías presentan un panorama completo de los criterios en particular, la guía “558-12-Guía con causa del adulto mayor” aborda los temas imperantes de las interacciones farmacológicas más comunes en el adulto mayor, junto a consideraciones importantes a tener en cuenta para la medicación de los pacientes de la tercera edad; por otra parte, la segunda guía “Criterios stopp-start 2019” muestra de una manera ordenada y fácil de entender los criterios stopp-start aplicables, además de incluir cuadros ilustrativos sobre los criterios antes mencionados más comunes en México. Por último, la selección de la guía titulada “INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES en la atención del adulto mayor”, obedece a que este documento dispone de evidencias y recomendaciones para tratar cada una de las interacciones existentes (interacción fármaco-fármaco, fármaco-herba, fármaco-enfermedad, fármaco-nutrimiento). Se realizó el compendio de estas guías bajo el nombre de Propuesta de guía compilada sobre los criterios stopp-start razonada para el adulto mayor.

Criterios stopp más comunes en México

A. Sistema cardiovascular			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
A1	Digoxina a dosis superiores a 125 mg/día a largo plazo	Administrado en presencia de insuficiencia renal.	Aumento del riesgo de intoxicación
A2	Diuréticos de ASA	Prescrito en los edemas maleolares aislados	Sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas).
A3	Diuréticos de ASA	Empleado como monoterapia de primera línea en la hipertensión	Existen alternativas más seguras y efectivas
A4	Diuréticos tiazídicos	Uso en pacientes con antecedentes de gota	Pueden exacerbar la gota
A8	Antagonistas del calcio	Pacientes con estreñimiento crónico	Pueden agravar el estreñimiento
A12	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Empleando dosis superiores a 150 mg día	Aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia
A13	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Uso en pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial	No indicada
A14	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular.	No indicada
A17	AAS, clopidogrel, dipiridamol o warfarina	Prescrito en pacientes con enfermedad hemorrágica concurrente	Alto riesgo de sangrado

B. Sistema Nervioso central y psicofármacos			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
B7	Benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam)	Indicado como uso prolongado (p. ej. más de una vez al mes)	Riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas
B8	Neurolépticos	Uso prolongado (p. ej. más de una vez al mes) como hipnóticos a largo plazo	Riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas
B12	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS por sus siglas en inglés) que incluye medicamentos antidepresivos como: paroxetina, fluoxetina y venlafaxina)	Uso en pacientes con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los 2 meses anteriores)	
C. Sistema gastrointestinal			
C4	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Uso en enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas	Está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastro-
E. Sistema músculo esquelético.			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
E2	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso en la hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg)	Riesgo de empeoramiento de la hipertensión
E3	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso en insuficiencia cardíaca	Riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
E4	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso prolongado (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	Los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor
E6	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso con insuficiencia renal crónica	Riesgo de deterioro de la función renal
F) Sistema urogenital			
F1	Fármacos antimuscarínicos vesicales	Uso en demencia	Riesgo de mayor confusión y agitación
G) Sistema endocrino.			
G1	Glibenclamida o clorpropamida	Uso con diabetes mellitus de tipo 2	Riesgo de hipoglucemia prolongada

H) Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses).			
H1	Benzodiazepinas	Uso con sedantes	Pueden reducir las sensaciones, deterioran el equilibrio
H2	Neurolépticos		Pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo
H5	Opiáceos	Empleo a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes	Riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo
I) Analgésicos			
I3	Opiáceos	Empleo a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave	Riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo
J) Clase de medicamento duplicada.			
Cualquier prescripción regular de 2 fármacos de la misma clase			

Figura 1. Los criterios stopp más comunes reportados en México

Criterios start más comunes en México

A. Sistema cardiovascular.		
Criterio STOPP	Medicamento	Usos indebidos
A1	Warfarina	Uso en presencia de una fibrilación auricular crónica.
A2	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Uso en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS
A3	AAS o clopidogrel	Pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, en pacientes con ritmo sinusal
A4	Tratamiento antihipertensivo	Uso cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg
A5	Estatinas	Uso en pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
A6	Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA)	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica
B. Sistema respiratorio.		
B1	Agonista beta-2 o anticolinérgico	Inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
C. Sistema nervioso central		
C2	Antidepresivos	Uso en pacientes con presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos 3 meses

D. Sistema gastrointestinal.		
Criterio STOPP	Medicamento	Usos indebidos
D2	Suplementos de fibra	Uso en pacientes con diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento
E. Sistema músculoesquelético.		
E2	Bifosfonatos	Uso en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
E3	Suplementos de calcio y vitamina D	Uso en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)
F. Sistema endocrino.		
F1	Metformina	Uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ± síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)
F3	Antiagregantes plaquetarios	Uso en pacientes con diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)
F4	Estatinas	Uso en pacientes con diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular

Figura 2. Los criterios start más comunes reportados en México

En lo que respecta a la evaluación de los casos clínicos aplicando los criterios stopp-start se analizaron 155 casos clínicos de Parkinson inducido por fármacos y medicamentos en pacientes mayores a 60 años; los casos se obtuvieron del repositorio Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Center (Institución francesa de farmacovigilancia), en los cuales se identificaron que los síntomas de Parkinson (acatisia, depresión, psicosis, ansiedad, hipertensión arterial, hipotensión arterial, insomnio, discinesia) e inicios de la enfermedad de Parkinson, eran causados por el consumo de distintos medicamentos (ilustrados en la tabla C).²⁰

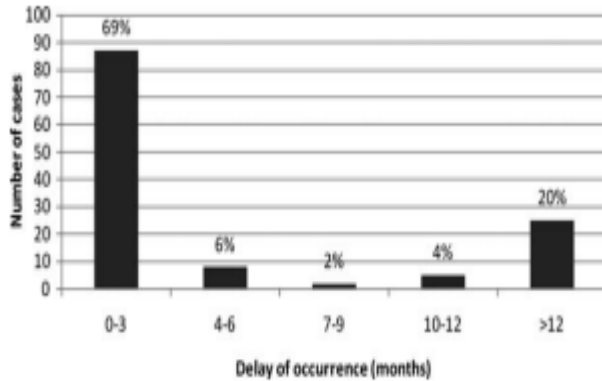
Tabla.C	Síntomas asociados a	Parkinson inducidos por medicamentos
Central dopaminergic antagonists (128 reports; 49.0%)		
Benzamides (31; 24.2%)		Sulpiride (13), tiapride (8), amisulpride (6), veralipride (4)
Phenothiazines (28; 21.8%)		Cyamemazine (13), levomepromazine (5), chlorpromazine (3), fluphenazine (3), acepromazine (2), thioproperazine (1), pipotiazine (1)
Butyrophenones (26; 20.3%)		Haloperidol (26)
Other antipsychotics (22; 17.2%)		Risperidone (22)
Diazepines (15; 11.7%)		Loxapine (9), olanzapine (6)
Thioxanthenes (6; 4.7%)		Zuclopenthixol (3), flupentixol (3)
Antidepressants (21 reports; 8.0%)		
Selective serotonin reuptake inhibitors (12; 57.1%)		Citalopram (4), paroxetine (3), fluoxetine (2), fluvoxamine (1), escitalopram (1), sertraline (1)
Other antidepressants (6; 28.6%)		Venlafaxine (5), mirtazapine (1)
Imipraminics (3; 14.3%)		Amitriptyline (1), clomipramine (1), dosulepine (1)
Calcium channel blockers (13 reports; 5.0%)		Flunarizine (7), cinnarizine (3), verapamil (2), diltiazem (1)
Peripheral dopaminergic antagonists (12 reports; 4.6%)		Metoclopramide (9), domperidone (3)
H1 antihistamines (12 reports; 4.6%)		Alimemazine (5), aceprometazine (5), hydroxyzine (2)
Miscellaneous drugs (75 reports; 28.7%)		Valproic acid (10), lithium (4), amiodarone (3), anticholinesterase (3), meprobamate (3), trimetazidine (3), rifampicine (2), etc.

Se observan la frecuencia, porcentaje del número de pacientes y medicamentos que causaron las interacciones Figura. 3

Los autores (Bondon-Guitton E., Bagheri H., et. Al.)²¹ argumentan que la interacción fármaco-fármaco derivada de la ingesta concomitante de benzamidas y fenotiazinas producen un efecto acumulativo bloqueador de los receptores alfa-adrenérgicos, además de que la fenotiazina es un potente anticolinérgico lo que lo hace un potencial desestabilizador de la enzima acetilcolinesterasa; en conjunto con la actividad bloqueadora de los receptores alfa-adrenérgicos de la benzamida estos dos fármacos generan algunos de los síntomas descritos anteriormente (ansiedad, hipertensión arterial, hipotensión

arterial, discinesia, acatisia [Síntoma grave de Parkinson]) en un período mínimo de 1 mes de ingesta concomitante (Bondon-Guitton E., Bagheri H., et. Al.).²²

De acuerdo a un análisis de los criterios stopp específicamente en la parte de interacciones fármaco-fármaco sección B7 y B8 (benzodicepinas, neurolépticos) de la guía emitida por la Ciudad de México que marcan el riesgo de acatasia, hipotensión arterial, discinesia, efectos extrapiramidales, caídas, desorientación, mareos, confusión e hipertensión arterial;



estos efectos secundarios son similares y en algunos casos idénticos a los descritos por los autores (Bondon-Guitton E., Bagheri H.)²³. De acuerdo a la guía generada, las recomendaciones son suspender la ingesta concurrente de ambos fármacos, dejar de consumir la fenotiazina por un mes (lo que produciría un cese de los síntomas, acatisia, discinesia e hipertensión arterial), la benzamida se debe tomar

por un período no mayor de una dosis única una vez al mes, con descansos de igual manera de un mes; el mes que no se utiliza la benzamida se debe ingerir la fenotiazina por un período no mayor a un mes tomando descansos de su consumo por un mes. Este arreglo a la medicación de los pacientes es acorde con el que se llevó a cabo por los autores (Bondon-Guitton E., Bagheri H., et. Al.)²⁴, los cuales mencionan que por un período de diez días suspendieron la medicación a los pacientes, reorganizando las ingestas para que no fueran concomitantes y que existieran los tiempos de descanso en la administración en cada uno de los fármacos sin suspender su uso de manera completa, resultando que el 69% de los pacientes notificaron la desaparición de los síntomas antes mencionados. Los pacientes restantes se sometieron a análisis de monitoreo terapéutico de fármacos a los que por causa del alcance del presente estudio no sé trataran. Los criterios stopp-start comparados con el diagnóstico y solución de los autores (Bondon-Guitton E., Bagheri H.)²⁵ compaginan y la conclusión a la que ambos llegan, fue el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.

La generación del compendio de algoritmos analizados previamente que se presenta en el apartado de anexo 1 *Propuesta de guía compilada sobre los criterios stopp-start razonada para el adulto mayor*, demuestran la utilidad práctica con la que los criterios stopp-start pueden ser utilizados, la guía generada (que es un compendio de las guías más importantes a nivel nacional) muestra criterios igual de útiles y rigurosos comparados con las guías generadas por E.U.A y el Reino Unido, la compilación de las interacciones, diagramas de flujo (que



ilustran las interacciones de acuerdo al tipo de fármaco), las consideraciones específicas y generales de la salud de los pacientes de la tercera edad que conforman la guía presente, muestran una utilidad y funcionalidad tanto para la comprensión de la

dosificación, duración y uso concomitante de fármacos así como de prevenciones y arreglos a tratamientos para evitar eventos adversos en el paciente geriátrico. Las guías están enfocadas en informar y concientizar al personal médico relacionado con los pacientes geriátricos y que este a su vez se traduzca en una mejora de la calidad de vida de los adultos mayores que son numerosos en México.

Como último resultado se realizó una infografía con la finalidad de informar de manera clara y concisa tanto a personal médico como a pacientes y los cuidadores o responsables de los pacientes, de los criterios más importantes y más comunes en los tratamientos de naturaleza poli-farmacológica en adultos mayores, así concientizar a la población en general de la existencia y utilidad clínica de los criterios stopp-start.

Conclusiones

1. Se analizaron las 3 guías más influyentes para prescripción, criterios stopp-start e idoneidad de la prescripción en la población geriátrica las cuales fueron x,y,z.
2. Se generó una guía compilada que fue aplicada para evaluar su utilidad clínica. En esta misma guía se incluyen los algoritmos de des-prescripción y prescripción que permiten mejorar la terapéutica farmacológica en población geriátrica. Resultando congruente la teoría vs la práctica plasmada en los casos clínicos.
3. Se elaboró un repositorio con 155 casos clínicos a los cuales se les aplicó la guía x resultando de utilidad comparándola con lo que reportan otros autores.
4. Se elaboró un material didáctico-infografía, para informar sobre la utilidad de la guía generada y los algoritmos de prescripción/des-prescripción.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
1 Elaborar un repositorio de casos clínicos	x						
2 Evaluación de los artículos con criterios stopp-start		x					
3 Elaboración de la guía de criterios			x				
4 Sugerir algoritmos de des-prescripción y prescripción				x			
5 Elaborar material didáctico (presentación, infografía, tríptico) para informar sobre la utilidad de la guía generada					x	x	
6 Reporte final							x

Anexos

Anexo 1

Propuesta de guía compilada sobre los criterios stopp-start razonada para el adulto mayor.

Criterios stopp más comunes en México (cuadro a)

A. Sistema cardiovascular			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
A1	Digoxina a dosis superiores a 125 mg/día a largo plazo	Administrado en presencia de insuficiencia renal.	Aumento del riesgo de intoxicación
A2	Diuréticos de ASA	Prescrito en los edemas maleolares aislados	Sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas).
A3	Diuréticos de ASA	Empleado como monoterapia de primera línea en la hipertensión	Existen alternativas más seguras y efectivas
A4	Diuréticos tiazídicos	Uso en pacientes con antecedentes de gota	Pueden exacerbar la gota
A8	Antagonistas del calcio	Pacientes con estreñimiento crónico	Pueden agravar el estreñimiento
A12	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Empleando dosis superiores a 150 mg día	Aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia
A13	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Uso en pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial	No indicada
A14	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular.	No indicada
A17	AAS, clopidogrel, dipiridamol o warfarina	Prescrito en pacientes con enfermedad hemorrágica concurrente	Alto riesgo de sangrado

B. Sistema Nervioso central y psicofármacos			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
B7	Benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam)	Indicado como uso prolongado (p. ej. más de una vez al mes)	Riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas
B8	Neurolépticos	Uso prolongado (p. ej. más de una vez al mes) como hipnóticos a largo plazo	Riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas
B12	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS por sus siglas en inglés) que incluye medicamentos antidepresivos como: paroxetina, fluoxetina y venlafaxina)	Uso en pacientes con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los 2 meses anteriores)	
C. Sistema gastrointestinal			
C4	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Uso en enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas	Está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico
E. Sistema músculo esquelético.			
Criterio STOPP	Medicamento	Padecimiento, enfermedad	Consecuencia/ Comentarios
E2	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso en la hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg)	Riesgo de empeoramiento de la hipertensión
E3	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso en insuficiencia cardíaca	Riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
E4	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso prolongado (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	Los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor
E6	AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos)	Uso con insuficiencia renal crónica	Riesgo de deterioro de la función renal
F) Sistema urogenital			
F1	Fármacos antimuscarínicos vesicales	Uso en demencia	Riesgo de mayor confusión y agitación
G) Sistema endocrino.			
G1	Glibenclamida o clorpropamida	Uso con diabetes mellitus de tipo 2	Riesgo de hipoglucemia prolongada

H) Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses).			
H1	Benzodiazepinas	Uso con sedantes	Pueden reducir las sensaciones, deterioran el equilibrio
H2	Neurolépticos		Pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo
H5	Opiáceos	Empleo a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes	Riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo
I) Analgésicos			
I3	Opiáceos	Empleo a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave	Riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo
J) Clase de medicamento duplicada.			
Cualquier prescripción regular de 2 fármacos de la misma clase			

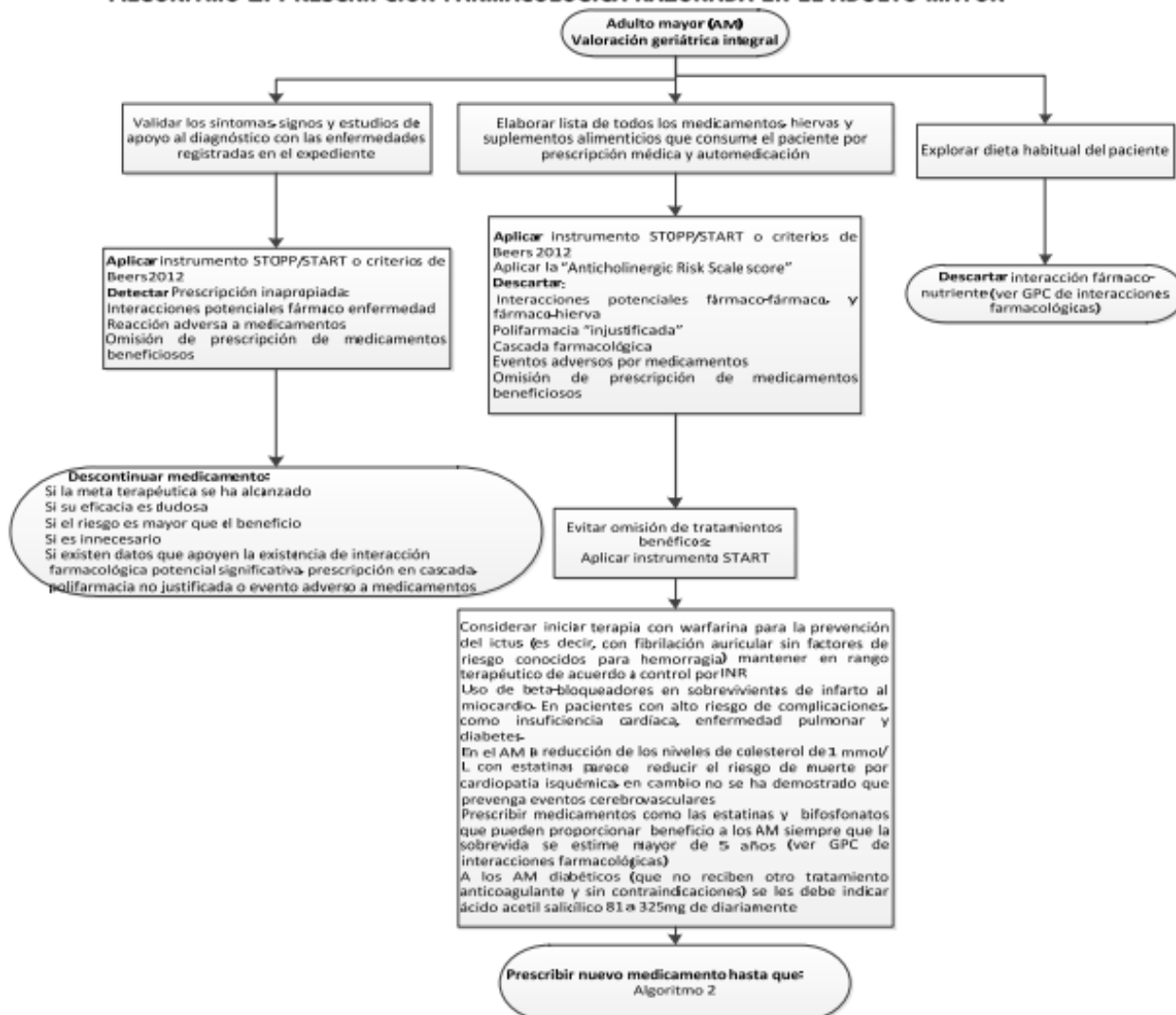
Crterios start más comunes en México (cuadro b)

A. Sistema cardiovascular.		
Crterio STOPP	Medicamento	Usos indebidos
A1	Warfarina	Uso en presencia de una fibrilación auricular crónica.
A2	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Uso en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS
A3	AAS o clopidogrel	Pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, en pacientes con ritmo sinusal
A4	Tratamiento antihipertensivo	Uso cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg
A5	Estatinas	Uso en pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
A6	Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA)	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica
B. Sistema respiratorio.		
B1	Agonista beta-2 o anticolinérgico	Inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
C. Sistema nervioso central		
C2	Antidepresivos	Uso en pacientes con presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos 3 meses

D. Sistema gastrointestinal.		
Criterio STOPP	Medicamento	Usos indebidos
D2	Suplementos de fibra	Uso en pacientes con diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento
E. Sistema músculoesquelético.		
E2	Bifosfonatos	Uso en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
E3	Suplementos de calcio y vitamina D	Uso en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)
F. Sistema endocrino.		
F1	Metformina	Uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ± síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)
F3	Antiagregantes plaquetarios	Uso en pacientes con diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)
F4	Estatinas	Uso en pacientes con diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA RAZONADA EN EL ADULTO MAYOR



ALGORITMO 2. PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA RAZONADA EN EL ADULTO MAYOR

Prescribir nuevo medicamento hasta que:

Se descartó que las manifestaciones clínicas sean un efecto adverso a otro medicamento
 Se estableció la meta terapéutica y los criterios para discontinuarlo
 Se consideraron las interacciones farmacológicas potenciales y promete mayor beneficio que riesgo.
 Se anticipan los datos de alarma de las posibles interacciones
 La hipotensión, mareos, visión borrosa, sedación y ataxia deben considerarse como posibles manifestaciones de RAMs
 Descartar baja adherencia a tratamiento
 Educación de pacientes y cuidadores: es necesario brindar educación al paciente, familiares o cuidadores sobre acciones a tomar si existen efectos adversos

Iniciar con bajas dosis, con incrementos lentos, hasta alcanzar el efecto deseado con la menor dosis posible, y menor tiempo posible y siempre que el beneficio sea mayor que el riesgo.
 Comenzar a utilizar una dosis más baja (50% de la dosis normal) "empezar bajo e ir despacio" Para mayor seguridad se recomienda iniciar tratamientos farmacológicos con la mitad de la mitad de la dosis empleada en adultos jóvenes.

Consideraciones particulares de prescripción farmacológica para padecimientos frecuentes en el adulto mayor con en el adulto mayor:
algoritmo 3

Precauciones en la prescripción de anticolinérgicos:

De preferencia evitar su uso

Antes de la prescripción de fármacos con efecto anticolinérgico y durante su uso, determinar el estado cognitivo

Considerar que estos medicamentos pueden precipitar un episodio de glaucoma agudo en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y retención aguda de orina en AM con hipertrofia benigna de próstata

En todo adulto mayor con uno o más de los siguientes datos: trastornos de la memoria, confusión, alucinaciones, boca seca, visión borrosa, estreñimiento, náuseas, retención urinaria, trastornos de la sudoración o taquicardia se deberá descartar que estos síntomas o signos sean un evento adverso secundario a medicamentos con actividad anticolinérgica (AA).

Evitar la prescripción en cascada (anticolinérgicos) en ancianos con demencia tratados con inhibidores de clonesterasa que presentan diarrea o incontinencia urinaria

Precauciones en la prescripción de psicotrópicos:

Considerar la presentación atípica de las enfermedades psiquiátricas en el adulto mayor (tales como una depresión psicótica), así como también la presentación atípica de otras enfermedades que pueden iniciar con delirium como presentación debutante.

Antes de atribuir un síntoma psicológico a una enfermedad psiquiátrica hay que considerar la existencia de enfermedades sistémicas que los causen.

La utilización de psicotrópicos es un factor de riesgo para fractura de cadera, el efecto depende de la dosis y se relaciona con la utilización de ansiolíticos-hipnóticos de vida media larga, antidepresivos tricíclicos o neurolepticos.

Evitar inicio de la terapia anti-Parkinson por los síntomas derivados de la utilización de medicamentos como los antipsicóticos o metoclopramida.

Ansiofíticos, hipnóticos o sedantes:

Los neurofíticos, benzodicepinas y los antidepressivos, se asocian con caídas.

La depresión de inicio en la vejez se puede presentar con síntomas de ansiedad y debe tratarse principalmente con medicamentos antidepressivos en lugar de benzodicepinas

Las benzodicepinas pueden usarse en tiempo limitado para el tratamiento a corto plazo del insomnio grave

Las benzodicepinas de acción prolongada como ejemplo: diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam se deben evitar. Cuando estén indicadas las benzodicepinas son preferibles las de vida media corta por ejemplo lorazepam 0.5 mg dos o tres veces al día, temazepam 10-20mg, alprazolam 0.25 mg dos o tres veces al día.

Antidepressivos

Los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) y los antidepressivos tricíclicos (ATC) tienen una eficacia comparable. Los (ISRS) ofrecen esquemas de tratamiento más simples, mejor tolerados, poseen menor peligro de sobredosis y menos efectos adversos (parkinsonismo, acatisia, anorexia, bradicardia sinusal, e hiponatremia)

Se recomienda vigilar al adulto mayor por riesgo de suicidio al inicio del tratamiento con ISRS y considerar que el tratamiento de la depresión por sí mismo puede reducir la ideación suicida.

Una respuesta antidepressiva completa puede no ocurrir hasta 8 a 12 o incluso 16 semanas de tratamiento con ISRS. El tratamiento a largo plazo puede ser necesario para prevenir la recurrencia. Los pacientes deben ser valorados a las dos semanas de iniciar la medicación para verificar la tolerancia y ajustar la dosis. Para evaluar la respuesta, se debe citar de dos a cuatro semanas del inicio del tratamiento y realizar el seguimiento de los efectos secundarios, y tratar cualquier complicación o deterioro

Los (ISRS) pueden ser usados para otros trastornos psiquiátricos como trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo.

Los antidepressivos tricíclicos y los inhibidores de la (MAO) son antidepressivos que se utilizan muy poco en el AM. Los pacientes tratados con inhibidores de la MAO requieren restricciones medicamentosas y dietéticas especiales para prevenir el síndrome serotoninérgico y crisis hiperadrenérgica. Estos medicamentos deben ser manejados por un psicogeriatra y cuando no se cuente con él, un psiquiatra con experiencia en el manejo de estos medicamentos en los ancianos en conjunto con un geriatra. (consultar GPC para manejo de la depresión en el adulto mayor)

Precauciones en la prescripción de Estatinas:

Atorvastatina en dosis de 80 mg y más, se asocian con elevación de AST y ALT hasta tres veces más de sus valores normales.

Dosis altas incrementan el riesgo de rabdomiólisis, Miopatía, diabetes mellitus tipo 2, e hipocolesterolemia. La determinación de los niveles séricos de colesterol deberá ser mensual, por lo menos los primeros tres meses, no deben estar por debajo de 150 mg/dL por el riesgo de depresión, síndrome fallido de recuperación e incluso suicidio.

Realizar determinación sérica de enzimas musculares (CK, CK-MM, aldolasa, TGO) para ajustar la dosis que en promedio debe ser 50% de la utilizada en el adulto joven, para pacientes adultos mayores de 60 a 75 años de edad. En los de más de 75 años, el 25% de la dosis para el adulto joven. Para reducir el riesgo de miopatía y rabdomiólisis en los adultos mayores evitar el uso simultáneo de estatinas (simvastatina y atorvastatina) con diltiazem, verapamil, eritromicina, claritromicina. su uso debe evitarse en AM con niveles de colesterol de 160 mg/dL o menos. La utilización de estatinas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) en el adulto mayor se relacionan con deterioro cognitivo e incluso son síndrome demencial. Vigilar la función cognitiva. El riesgo potencial de efectos adversos es mayor en las mujeres. La prescripción de estatinas en los muy envejecidos son escasamente seguras por la mayor frecuencia de presentar RAM.

Antipsicóticos:

Determinar la etiología de los síntomas, tratar la causa subyacente de psicosis o agitación, retirar fármacos que condicionen desarrollo de delirium (anticolinérgicos), determinar existencia de síndrome de abstinencia (benzodicepinas, alcohol, opioides)

Identificar los signos y síntomas a tratar (síntoma blanco): "Agitación" Establecer el tiempo de espera para evaluar la intervención y decidir continuar o modificar el tratamiento. La evidencia demuestra un cambio hasta las 2 a 4 semanas de tratamiento

Elección de la farmacoterapia: No todos los síntomas psicóticos o agitación requieren de manejo farmacológico. Síntomas severos, persistentes o recurrentes que causen disrupción funcional clínica pueden considerarse para un tratamiento farmacológico apropiado.

Privilegiar las opciones de tratamiento no farmacológico: cambios ambientales, terapias grupales, psicoterapia de apoyo, ergoterapia. Estas alternativas permitirán retardar o al menos disminuir la necesidad de fármacos en el paciente.

Práctica razonable es el uso de antipsicóticos después de una decisión compartida con el paciente o cuidadores, con un seguimiento clínico estrecho

No hay evidencia que apoye el uso de antipsicóticos atípicos sobre los típicos.

Se debe usar la menor dosis requerida y por el menor tiempo necesario. Esto incluye medicamentos que requieren de dosificación o discontinuación paulatina en pacientes con remisión sintomática

Monitorizar efectividad del tratamiento. Las escalas pueden ser de utilidad. Se debe observar mejora en los siguientes dominios: "severidad y frecuencia de síntomas, funcionalidad diaria, calidad de vida, y la impresión global del médico, cuidadores y el paciente (cuando sea posible)"

Monitorizar la seguridad, efectos adversos que incluyen: Discinesia tardía, hipotensión, peso corporal, glucemia y niveles de lípidos

Los seguimientos clínicos deben realizarse cada 3 meses, los seguimientos bioquímicos al inicio, a los 3 meses y 6 meses, y después cada 6 meses. Estos intervalos pueden variar en relación al perfil/evolución del paciente

Alertar a los cuidadores para monitorizar los efectos benéficos o adversos, incluso cómo realizar el inicio y retiro de los fármacos

La ausencia de mejoría de los síntomas o signos blanco, ocurrencia de efectos adversos (aumento de peso, hiperglucemia, movimientos anormales) pueden alertar para discontinuar el medicamento o cambiarlo a otro con mejor perfil de seguridad farmacológica. Dada la complejidad de estos pacientes y la morbilidad asociada, los médicos deben coordinarse con otros profesionales de la salud (fisioterapeutas, geriatras, enfermeras, psicogeriatras) para minimizar los efectos adversos del tratamiento

ALGORITMO 3. PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA RAZONADA EN EL ADULTO MAYOR

Consideraciones particulares de prescripción farmacológica para padecimientos frecuentes en el adulto mayor con en el adulto mayor:
algoritmo 3



CUADRO 1. MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO PARA EL ADULTO MAYOR

Fármaco	Daños potenciales	Comentario
Insulina y sulfonilureas	Hipoglucemia	Puede a menudo ser apropiado, sin embargo, el control glucémico agresivo puede producir mayor daño que beneficios en los adultos mayores
Warfarina	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracranial	A pesar de ser un medicamento de alto riesgo, los beneficios de la terapia con warfarina a menudo superan a los daños, mantener el tiempo de protrombina en rango terapéutico (INR) se encuentra estrechamente ligado al riesgo-beneficio
Digoxina	Deterioro de la cognición, bloqueo cardíaco	Puede tener un papel de tercera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica, no se recomienda como primera elección en el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular
Benzodiazepinas	Caídas	Asociadas a un aumento del 60 por ciento en el riesgo de caídas
Difenhidramina y otros antihistamínicos de primera generación	Alteración de la cognición, retención urinaria en los hombres	Mala elección como ayuda para dormir debido a los efectos anticolinérgicos, sedación al día siguiente, el impacto en el rendimiento para la conducción de vehículos automotores. La vigilancia estrecha de medicamentos es importante porque los pacientes pueden obtener medicamentos de venta libre
Antipsicóticos	Muerte, neumonía	Riesgo elevado de muerte cuando se usa para tratar las complicaciones conductuales de la demencia, aunque en casos seleccionados, los beneficios pueden superar los riesgos

CUADRO 2. EJEMPLOS DE CASCADAS DE PRESCRIPCIÓN

Terapia medicamentosa inicial	Eventos adversos	Terapia medicamentosa posterior
Antipsicóticos	Signos y síntomas extrapiramidales	Terapia Antiparkinsoniana
Inhibidores de la Colinesterasa	Incontinencia urinaria	Tratamiento para la incontinencia
Diuréticos Tiazídicos	Hiperuricemia	Tratamiento para la gota
AINE's	Incremento de la presión sanguínea	Terapia antihipertensiva

CUADRO 3.- INSTRUMENTO PARA DETECTAR LA PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA EN EL ADULTO MAYOR (STOPP-START)

Criterios STOPP a: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años.

A. Sistema cardiovascular

1. Digoxina a dosis superiores a 125 µg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renalb (aumento del riesgo de intoxicación)
2. Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas).
3. Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)
4. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota (pueden exacerbar la gota)
5. Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (riesgo de broncoespasmo)
6. Bloqueadores beta en combinación con verapamilo (riesgo de bloqueo cardíaco sintomático)
7. Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardíaca)
8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico (pueden agravar el estreñimiento)
9. Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H2 (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP (alto riesgo de hemorragia digestiva).
10. Dipiridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria (sin evidencia de eficacia)
11. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H2 o IBP (riesgo de hemorragia)
12. AAS a dosis superiores a 150 mg día (aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia)
13. AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial (no indicada)
14. AAS para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular (no indicada)
15. Warfarina para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicado durante más de 6 meses (no se ha demostrado un beneficio adicional)
16. Warfarina para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses (no se ha demostrado beneficio)
17. AAS, clopidogrel, dipiridamol, o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente (alto riesgo de sangrado)

B. Sistema nervioso central y psicofármacos

1. ATC con demencia (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)
2. ATC con glaucoma (posible exacerbación del glaucoma)
3. ATC con trastornos de la conducción cardíaca (efectos proarrítmicos)
4. ATC con estreñimiento (probable empeoramiento del estreñimiento)
5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (riesgo de estreñimiento grave)
6. ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (riesgo de retención urinaria)
7. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam) (riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas)
8. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo (riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas)
9. Uso prolongado de neurolépticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo (es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales)
10. Fenotiazinas en pacientes con epilepsia (pueden bajar el umbral convulsivo)
11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
12. ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores)
13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina (riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos)

C. Sistema gastrointestinal

1. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida (riesgo de retraso diagnóstico, pueden agravar un estreñimiento con diarrea por rebosamiento, pueden precipitar un megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden retrasar la curación en la no diagnosticada)
2. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa grave i.e. con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o afectación sistémica grave (riesgo de exacerbación o prolongación de la infección)
3. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de agravamiento del parkinsonismo)
4. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas (está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico)
5. Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico (riesgo de agravamiento del estreñimiento)

D. Sistema respiratorio

1. Teofilina como monoterapia en la EPOC (existen alternativas más seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos por el estrecho índice terapéutico)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento en la EPOC moderada-grave (exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides sistémicos)
3. Ipratropio inhalado en el glaucoma (puede agravar el glaucoma)

E. Sistema musculoesquelético

1. AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H₂, IBP o misoprostol (riesgo de reaparición de la enfermedad ulcerosa)
2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg) (riesgo de empeoramiento de la hipertensión)
3. AINE con insuficiencia cardíaca (riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca)
4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis (los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor)
5. Warfarina y AINE juntos (riesgo de hemorragia digestiva)
6. AINE con insuficiencia renal crónica (riesgo de deterioro de la función renal)
7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis (riesgo de efectos secundarios sistémicos mayores de los corticoides)
8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol (el alopurinol es el fármaco profiláctico de primera línea en la gota)

F. Sistema urogenital

1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia (riesgo de mayor confusión y agitación)
2. Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico (riesgo de exacerbación aguda del glaucoma)
3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico (riesgo de agravamiento del estreñimiento)
4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente, i.e. uno o más episodios de incontinencia al día (riesgo de polaquiuria y de agravamiento de la incontinencia)
6. Bloqueadores alfa con sonda vesical permanente i.e. sonda durante más de dos meses (fármaco no indicado)

G. Sistema endocrino

1. Glibenclamida o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)
 2. Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia, i.e. 1 o más episodios al mes (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)
 3. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)
 4. Estrógenos sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)
- H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses)
1. Benzodiacepinas (sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio)
 2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)
 3. Antihistamínicos de primera generación (sedantes, pueden reducir el sensorio)
 4. Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquellos con hipotensión postural persistente, i.e. descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica (riesgo de síncope, caídas)
 5. Opiáceos a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes (riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo)

I. Analgésicos

1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, i.e. morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado (inobservancia de la escala analgésica de la OMS)
2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquellos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes (riesgo de estreñimiento grave)
3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)

J. Clase de medicamento duplicada

Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase i.e. dos opiáceos, AINE; ISRS, diuréticos de asa, IECA simultáneos (debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; i.e. agonistas beta-2 inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo.

AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATC: antidepresivos tricíclicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

A STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions

b Tasa de filtrado glomerular (GRF) estimada: <50 ml/min.

C Tasa de filtrado glomerular (GRF) estimada: 20-50 ml/min.

Criterios START a: herramienta para llamar la atención del médico sobre tratamientos indicados y apropiados. Estos medicamentos deben ser considerados en personas de 65 o más años que tengan las siguientes enfermedades, cuando no exista contraindicación para su uso.

A. Sistema cardiovascular

1. Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica
2. AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el ASS
3. AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal
4. Tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
6. IECA en la insuficiencia cardíaca crónica
7. IECA tras un infarto agudo de miocardio
8. Bloqueadores beta en la angina crónica estable

B. Sistema respiratorio

1. Agonista beta-2 o anticolinérgico inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando la FEV1 es inferior al 50%
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo 1 ($pO_2 < 8,0$ kPa [60 mmHg], $pCO_2 < 6,5$ kPa [49 mmHg]) o tipo 2 ($pO_2 < 8,0$ kPa [60 mmHg], $pCO_2 > 6,5$ kPa [49 mmHg]) bien documentada

C. Sistema nervioso central

1. Levodopa en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional evidente y consecuente discapacidad
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos tres meses

D. Sistema gastrointestinal

1. Inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación
2. Suplementos de fibra en la diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento

E. Sistema musculoesquelético

1. Fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide moderada a grave activa de más de 12 semanas de duración
2. Bifosfonatos en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)

F. Sistema endocrino

1. Metformina en la diabetes mellitus tipo 2 + síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)^b
2. IECA o (ARA-2) en la diabetes con nefropatía, i. e. proteinuria franca en el sistemático de orina o microalbuminuria (>30 mg/24h) + insuficiencia renal en la bioquímica
3. Antiagregantes plaquetarios en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)

CUADRO 4. ESCALA PARA DETERMINAR EL EFECTO DE ANTICOLINÉRGICOS DE LOS MEDICAMENTOS

3 puntos	2 puntos	1 punto
Clorhidrato de Amitriptilina	Clorhidrato de Amantadina	Carbidopa-Levodopa
Productos de Atropina (sulfato de atropina)	Baclofeno	Entacapona
Mesilato de benzotropina	Clorhidrato de Cetirizina	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidina	Metocarbamol
Maleato de Clorfeniramina	Clozapina	Clorhidrato de Metoclopramida
Clorhidrato de Clorpromazina	Clorhidrato de Ciclobenzaprina	Mirtazapina
Clorhidrato de Ciproheptadina	Clorhidrato de Desipramina	Clorhidrato de Paroxetina
Clorhidrato de Diclomina	Clorhidrato de Loperamida	Diclorhidrato de Pramipexol
Clorhidrato de Difenhidramina	Loratadina	Fumarato de Quetiapina
Clorhidrato de Flufenazina	Clorhidrato de Nortriptilina	Clorhidrato de Ranitidina
Clorhidrato de Hidroxicina y Pamoato de Hidroxicina	Olanzapina	Risperidona
Productos de Hiosciamina (Sulfato de Hiosciamina)	Maleato de Proclorperazina	Clorhidrato de Selegilina
Clorhidrato de Imipramina	Clorhidrato de Pseudoefedrina Clorhidrato de Triprolidina	Clorhidrato de Trazodona
Clorhidrato de Meclizina	Tartrato de Tolteridona	Clorhidrato de Ziprasidona
Clorhidrato de Oxibutinina		
Perfenazina		
Clorhidrato de Prometazina		
Clorhidrato de Tioridazina		
Tiotixeno		
Clorhidrato de Tizanidina		
Clorhidrato de Trifluoperazina		

CUADRO 5. FÁRMACOS QUE CAUSAN ESTREÑIMIENTO

1. Aluminio.
2. Anticolinérgicos.
3. Antihistamínicos.
4. Levodopa.
5. Opiáceos.
6. Antidepresivos tricíclicos.
7. Calcio (suplementos y antiácidos)
8. Diuréticos
9. Clonidina
10. Disopiramida
11. Alcaloides de la vinca
12. Antagonistas de la 5-hidroxitriptamina
13. Anticonvulsivantes
14. Inhibidores de la síntesis de prostaglandina. AINES.
15. Resinas- colestiramina.
16. Preparados de hierro.

CUADRO 6. MÉTODO PARA EVALUAR LA PRESCRIPCIÓN APROPIADA EN ADULTOS MAYORES

17. 1. ¿Existe una indicación para el medicamento?
18. 2. ¿El medicamento es efectivo para la enfermedad?
19. 3. ¿Es correcta la dosis?
20. 4. ¿Las indicaciones son correctas?
21. 5. ¿Las indicaciones son prácticas?
22. 6. ¿Existen interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos?
23. 7. ¿Existen interacciones clínicamente significativas entre medicamentos y enfermedad?
24. 8. ¿Existe una duplicidad innecesaria con otros medicamentos?
25. 9. ¿La duración del tratamiento es aceptable?
26. 10. ¿Este medicamento es menos costoso en comparación con otros de igual utilidad?

CUADRO 7. INDICADORES DE CALIDAD DE USO DE MEDICAMENTOS APROPIADOS EN ADULTOS MAYORES

Indicador	Descripción	Base
Vigilancia del tratamiento con Warfarina	Cuando se prescribe Warfarina, INR debe ser vigilada usando protocolos estándar. International Normalized Ratio = sistema que la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasis establecido para informar sobre los resultados de las pruebas de coagulación de la sangre.	Los adultos mayores tienen alto riesgo de toxicidad por fármacos, la cual puede ser identificada de manera oportuna si existe una vigilancia cercana de agentes con un rango terapéutico estrecho. Los adultos mayores tienen alto riesgo de toxicidad por fármacos, la cual puede ser identificada de forma temprana, si hay una vigilancia de agentes con margen terapéutico estrecho.
Vigilancia del tratamiento con Diurético de ASA	Cuando se prescriben diuréticos de asa, los niveles electrolíticos se deben chequear una semana después del inicio y al menos de forma anual	Riesgo de hipokalemia debido a la terapia con diuréticos.
Evitar el uso de Clorpropamida como agente hipoglucemiante como un agente hipoglucémico	Cuando se prescribe un agente hipoglucemiante oral, Clorpropamida de se debe utilizar	Esta terapia tiene una vida media prolongada (o larga) que puede resultar en una hipoglucemia seria y es más probable que otros agentes a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Evitar el uso de medicamentos con altas propiedades anticolinérgicas	No prescribir medicamentos con fuertes efectos anticolinérgicos, si existen terapias alternativas disponibles	Estas terapias están asociadas con eventos adversos como confusión, retención urinaria, constipación e hipotensión.
Evitar Barbitúricos	Si un adulto mayor requiere tratamiento para controlar ataques, no utilice barbitúricos	Estas terapias son potentes depresores del sistema nervioso central, tienen un índice terapéutico bajo, son altamente adictivas, pueden causar interacciones con otros fármacos, y están asociados con un mayor riesgo de sufrir caídas y fracturas de cadera.
Evitar Meperidina como analgésico opioide	Cuando se requiere analgesia, evitar el uso de Meperidina	Esta terapia se ha asociado con un aumento del riesgo de delirio y puede estar asociada con el desarrollo de convulsiones.
Seguimiento de la función renal y potasio en pacientes a los que se les prescribió fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Si el IECA es iniciado, el potasio y los niveles de creatinina deben ser monitoreados muy de cerca	El monitoreo puede prevenir el desarrollo de insuficiencia renal e hiperkalemia.

Evidencias y recomendaciones para interacciones fármaco-fármaco²⁶

(Las evidencias están marcadas con una E y las recomendaciones con la letra R)

E

La vulnerabilidad a las interacciones medicamentosas en el anciano se potencia por la coexistencia de enfermedades y la necesidad de la utilización simultánea de varios medicamentos.

E

El número de medicamentos que interactúan con la warfarina sigue en aumento. Se han reportado antifúngicos azólicos (ketoconazol e itraconazol), macrólidos, quinolonas, AINEs, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, inhibidores de la recaptura de serotonina, omeprazol, agentes reductores de lípidos, amiodarona y fluorouracilo.

R

La administración conjunta de warfarina con los medicamentos antes citados debe ser evitada, buscar substitutos terapéuticos, y en los casos que no sea posible realizar seguimiento protocolizado.

E

En un estudio de base poblacional de casos y controles anidado, se incluyó 10,615 ancianos que recibían litio, de ellos 413 se ingresaron al hospital debido a toxicidad por litio que se presentó un mes después de que se les agregó tratamiento con diuréticos de asa RR=5.5 (IC_{95%} 1.9-16.1) o un inhibidor de ECA RR=7.6 (IC_{95%} 2.6-22)

R

Se recomienda no prescribir diuréticos de asa ni inhibidores de la ECA en adultos mayores que estén recibiendo tratamiento con litio

E

Se estudiaron (n=909 ancianos) que recibían glibenclamida y se hospitalizaron por hipoglucemia, se determinó que tenían 6 veces más probabilidad de haber recibido tratamiento con trimetoprima con sulfametoxazol en las semanas previas (RM ajustada 6.6 IC_{95%} 4.5-9.7). Los que se admitieron con toxicidad por digoxina (n=1051) 12 veces más probable haber sido tratados con claritromicina (RM_{aj}= 11.7 IC_{95%} 7.5-18.2) la semana previa y los pacientes tratados con inhibidores de la ECA se admitieron con diagnóstico de hiperkalemia (n=523) cerca de 20 veces más probable haber sido tratados con diuréticos ahorradores de potasio (RM=20.3 IC_{95%} 13.4-30.7) en la semana previa

R

En pacientes que reciben glibenclamida evitar la prescripción de sulfas buscando alternativas terapéuticas o ajustar dosis del hipoglucemiante.
Evitar prescripción de claritromicina en pacientes con tratamiento con digoxina o ajustar dosis de digitálico.
No prescribir de manera simultánea los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio sin conocer el estado de la función renal.

E

Se identificaron 98 821 pacientes ancianos tratados con warfarina, de ellos 361 se ingresaron a hospital por hemorragia gastrointestinal alta, en los que se administró simultáneamente AINEs previo a su hospitalización (RM 1.9 IC_{95%} 1.4-3.7) celecoxib RM= 1.7 IC_{95%} 1.2-3.6, rofecoxib RM= 2.4 IC_{95%} 1.7-3.6

R

En ancianos que reciben warfarina no se deben agregar AINEs

E

Existe evidencia desde 1950 de la interacción de isoniazida, que disminuye la absorción de vitamina B6.

R

Debido a la aplicación terapéutica de la isoniazida en el tratamiento de la tuberculosis, fármaco que no puede sustituirse. Durante la prescripción del mismo debe darse una dosis suplementaria de vitamina B6 para evitar su deficiencia y las consecuencias neurológicas de la misma.

E

El uso de 2 diferentes clases de fármacos que actúan a nivel de sistema nervioso central incrementa el riesgo de fractura

R

Evitar el uso simultáneo de 2 o más fármacos que actúen a nivel del sistema nervioso central y cuando esto no sea posible informar a los cuidadores de la necesidad de vigilancia estrecha

E

Las Interacciones farmacológicas pueden presentarse de una manera inusual o no específica en los adultos mayores (por ejemplo, el inicio gradual de confusión), lo que retrasa su reconocimiento. El estreñimiento y retención urinaria tienden a ocurrir con más frecuencia y son causa de una morbilidad considerable

R

Ante cualquier nueva manifestación:
Inespecífica de enfermedad, abatimiento funcional y/o síndrome geriátrico descartar interacción medicamentosa antes de emitir una nueva prescripción.
En ancianos con estreñimiento, retención urinaria o confusión descartar interacción farmacológica

E

Pacientes con DM2 que reciben betabloqueadores más hipoglucemiantes orales se favorece la hipoglucemia

R

En pacientes con diabetes mellitus que utilizan hipoglucemiantes orales debe evitarse el uso de betabloqueadores.

R

Recomendaciones generales para manejar las interacciones farmacológicas

1. Si es posible, suspender el fármaco que provoca la interacción, o el fármaco afectado por la interacción. Las alternativas podrían ser el reducir la dosis o cambiar el tiempo de administración
2. Revisión de todos los fármacos activos, según su perfil de riesgo para las indicaciones apropiadas y alcanzar el objetivo con menor dosis efectiva
3. Considere la posibilidad de sustitución del fármaco que se sospecha esté causando interacción con otro medicamento de una eficacia similar pero menor potencial de interacciones
4. Ordene la vigilancia por medio de concentraciones séricas del fármaco cuando sea posible, determinando la frecuencia del monitoreo con base en la farmacocinética
5. Esté preparado para suspender los fármacos en lugar de añadir nuevos
6. Prescribir medicamentos de forma regular con los parámetros de horario en lugar de cuando sea necesario, evitar el PRN (por razón necesaria)
7. Una vez que un fármaco se selecciona por su óptimo perfil de seguridad, se debe observar al paciente el tiempo suficiente para que se logre un equilibrio adecuado
8. Documentar y comunicar a otros profesionales de la salud el manejo de las interacciones farmacológicas para mejorar la continuidad de la atención (fármaco-vigilancia) (algoritmo)

Evidencias y recomendaciones para interacciones fármaco-enfermedad²⁷

(Las evidencias están marcadas con una E y las recomendaciones con la letra R)

Se ha reportado la interacción fármaco-enfermedad potencialmente adversa al ingreso hospitalario de 13.4%, durante la hospitalización 5.4% y al alta 4.2%. Principalmente en pacientes de alto riesgo: con polifarmacia y dolor crónico. Riesgo relativo 4.11 (IC_{95%} 2.3-7.2 p<0.001)

Otros estudios reportaron 5%, 0.6% y 1.2% respectivamente (en adultos mayores en un servicio de urgencias).

E

Las interacciones fármaco-enfermedad potencialmente adversas más frecuentes fueron:

Pacientes con úlcera péptica que reciben AINEs, ocasionan hemorragia digestiva.

Pacientes con EPOC que reciben betabloqueadores se condiciona broncoconstricción y quienes reciben sedantes se condiciona depresión respiratoria.

Paciente con hipertrofia prostática benigna que recibe amitriptilina o clorfeniramina se condiciona retención aguda de orina.

R

Evitar el empleo de AINEs en pacientes con enfermedad ácido péptico.

En EPOC evitar la utilización de betabloqueadores y sedantes.

En hipertrofia prostática benigna evitar prescribir fármacos con actividad anticolinérgica.

R

Seleccionar fármacos alternativos con eficacia y mayor seguridad para sustituir a los fármacos con potencial interacción fármaco- enfermedad.

Algoritmo

Evidencias y recomendaciones para interacciones fármaco-nutrimiento²⁸

(Las evidencias están marcadas con una E y las recomendaciones con la letra R)

E	<p>La interacción entre fármacos-alimentos se define como el resultado de una relación física, química, fisiológica o fisiopatológica entre fármaco y nutrientes, presentes en los alimentos, suplementos nutrimentales, o comida en general. Tal interacción se manifiesta clínicamente como compromiso en el estado nutricional al adicionar un fármaco, o las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco o sustancia dietaria. Que pueden incrementar la concentración del fármaco y, aumentar el riesgo de eventos adversos y toxicidad o disminuir la exposición sistémica del fármaco y en consecuencia falla terapéutica. Conocer lo anterior permite optimizar la fármaco-terapia y, minimizar efectos no deseados.</p>	E	<p>El consumo de alimentos en adultos mayores, reduce en 50% la absorción de captopril.</p>
E	<p>Los adultos mayores son pacientes de alto riesgo para las interacciones fármaco-alimento, principalmente en aquellos que toman tres o más medicamentos, los que padecen diabetes mellitus, hipertensión, depresión, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca.</p>	R	<p>Al prescribir captopril en adultos mayores, indicar que la toma del mismo sea de 2 a 3 horas después de la ingesta de alimentos o una hora antes de los mismos.</p>
R	<p>Los adultos mayores, aquellos que presentan polifarmacia y/o enfermedades crónico-degenerativas deben ser sujetos de monitoreo especial para detectar estas interacciones.</p>	E	<p>"La dieta hiperproteica activa el CYP450 y, por tanto, aumenta el metabolismo oxidativo de fármacos, mientras que los hidratos de carbono tienen el efecto contrario".</p>
R	<p>Es necesario conocer las interacciones que con mayor frecuencia se presentan entre fármaco-nutrimiento en los adultos mayores, para una prescripción razonada de medicamentos con objeto de evitarlas.</p>	R	<p>Debido a que la mayoría de medicamentos utiliza la fase 1 del metabolismo hepático (citocromo P450). Se recomienda proporcionar a los adultos mayores la cantidad de Kcal/día que le corresponda y, la distribución de macronutrientes de la siguiente manera: carbohidratos 55-60%, proteínas 15-20%, Kcal restantes en forma de lípidos.</p>
E	<p>Las interacciones farmacológicas en su variedad fármaco-nutrimiento, modifican la respuesta al tratamiento farmacológico. La sola ingesta de alimentos disminuye la absorción de fármacos: amoxicilina, ciprofloxacino, teofilina, tetraciclina.</p>	E	<p>La prescripción de propranolol y dieta con alimentos ricos en proteínas, incrementa la biodisponibilidad del fármaco.</p>
R	<p>Cuando se prescriban estos fármacos, evitar darlos de manera simultánea con alimentos. Sin embargo, se deben vigilar manifestaciones gastrointestinales agregadas a su prescripción.</p>	R	<p>Indicar que se evite la ingesta simultánea de propranolol y dieta hiperproteica. Se sugiere indicar la toma del medicamento 2-3 horas después de los alimentos o una hora antes de los mismos.</p>
		E	<p>El alcohol se comporta como inductor o inhibidor enzimático en función de la cantidad consumida y de que el consumo sea agudo o crónico. El consumo agudo incrementa el efecto de warfarina. El consumo crónico favorece la inducción enzimática y acelera el metabolismo de paracetamol, fenitoína y warfarina.</p>

La interacción fármaco-nutriente está definida como una alteración en la cinética y dinámica de un fármaco o de un elemento nutricional, o que causa un compromiso en el estado nutricional como resultado de la adición de un fármaco.

Hay cuatro tipos de interacción fármaco-nutriente:

1. Bioinactivación ex-vivo que son las reacciones físicas y químicas que se realizan cuando interactúan el fármaco y el nutriente y que pueden ser reacciones de oxidación, hidrólisis, neutralización.

2. Interacciones que afectan la absorción, esta interacción puede afectar la biodisponibilidad de un fármaco o nutriente.

3. Interacciones de acción sistémica en el que se observa metabolismo del fármaco y del nutriente, en algunos casos la interacción entre el agente precipitante y el agente objeto puede implicar el cambio de la función de otros cofactores por ejemplo: factores de coagulación o las hormonas.

4. Interacciones que afectan la eliminación o el aclaramiento del medicamento o del nutriente, que puede requerir modulación antagónica, deterioro de la función renal o eliminación entero hepática.

E

R

A pesar de la importancia de esta interacción ha sido poco reconocida por lo que hay que proporcionar un enfoque sistemático para la predicción y manejo de interacciones nutriente- fármaco.

R

El alcohol no es considerado un nutriente, sin embargo, para algunas culturas forma parte de la dieta. Por lo que, debe evitarse su consumo agudo o crónico, durante la medicación de fármacos que utilicen fase 1 del metabolismo hepático.

E

Los mecanismos de acción demostrados por los cuales el jugo de toronja es causante de interacciones con fármacos prescritos al adulto mayor; se debe a que inhiben el sistema enzimático intestinal de la coenzima CYP3A4, o mecanismo de primer paso, lo cual incrementa la biodisponibilidad y la concentración máxima de los fármacos.

Algunos fármacos (fexofenadina, digoxina), disminuyen su concentración plasmática con el jugo de toronja, el mecanismo propuesto de acción es la reducción en el transporte de fármacos a través de la inhibición de la captación de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP). Hamley MJ *et al* también demostraron estos mecanismos in vitro.

E

El jugo de pomelo (toronja), aumenta la biodisponibilidad de algunos fármacos, al inhibir CYP3A4 a nivel intestinal.

Los fármacos que se ven más afectados en esta interacción son: antagonistas de canales del calcio, algunas benzodiazepinas, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, el saquinavir y la ciclosporina.

No obstante la ingesta de 200 mL de jugo de toronja fresco o conservado, es suficiente para causar la interacción por lapso de 24 hrs y, son más de 40 fármacos de uso muy frecuente, los que resultan afectados.

R

Se sugiere evitar el consumo concomitante de jugo de toronja y, la prescripción farmacológica en general; sobre todo con bloqueadores de canales de Ca y estatinas (simvastatina, atorvastatina).

Utilizar como alternativa terapéutica en el adulto mayor otras estatinas como pravastatina; en aquellos adultos mayores, donde no sea posible por razones culturales o de disponibilidad, evitar la ingesta de jugo de toronja.

E

El jugo de toronja es un producto rico en flavonoides, lo que favorece la mayor absorción de fármacos con baja liposolubilidad. Los que presentan una sustancial absorción son los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, felodipino). Los fármacos de este grupo son los que muestran la interacción más rápida con el jugo de toronja. La magnitud de la interacción es variable de acuerdo al producto: amlodipino, diltiazem, nimodipino, nifedipino, pranidipina y verapamilo. Sin cambios farmacodinámicos (Frecuencia Cardíaca, Tensión Arterial). La interacción es moderada con amlodipino, diltiazem y nimodipino, nitrendipino y manidipino.

R

El consumo de jugo de toronja debe evitarse en la prescripción de fármacos en el adulto mayor. Principalmente con bloqueadores de canales de calcio.

E

Los inhibidores de HMGCoA (estatinas) son el otro grupo de fármacos, con mayor interacción con jugo de toronja, incrementa su absorción intestinal. También la intensidad de la misma, depende del fármaco: moderada con atorvastatina, fuerte interacción con simvastatina y lovastatina.

R

El consumo de jugo de toronja debe evitarse en adulto mayor que consume estatinas (simvastatina, lovastatina). Como alternativa prescribir pravastatina o pitavastatina, sobre todo en los adultos mayores que por razones culturales no puedan evitar la ingesta de jugo de toronja.

E

El jugo de toronja, como el de otros cítricos tiene reconocidas interacciones con fármacos. De las más reconocidas son con bloqueadores de canales de calcio (BCCa⁺⁺), felodipino es uno de ellos. Asimismo, con ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de isoformas del sistema enzimático de la familia del citocromo p-450 (CYP), específicamente la 3A4 presente tanto en la pared intestinal como a nivel hepático. Sin embargo, la principal inhibición es a nivel de la pared intestinal (deterioro del metabolismo de primer paso); lo cual favorece mayor absorción y en consecuencia biodisponibilidad de los BCCa⁺⁺ y, efectos adversos de los medicamentos. Existe evidencia de que separar el tiempo de ingesta de jugo de toronja y, la prescripción de fármacos, no evita la interacción; lo que se debe a la respuesta prolongada de este alimento.

Es suficiente la toma de 250 mL de jugo de toronja para esperar interacciones fármaco-nutrimiento.

En cuanto a otros cítricos como el jugo de naranja, no presentan la misma interacción excepto la naranja dulce variedad Sevilla.

R

Evitar siempre el consumo de jugo de toronja durante el tratamiento farmacológico con bloqueadores de canales de calcio (BCCa⁺⁺). Asimismo, el jugo de naranja dulce (Sevilla)

R

Evitar siempre el consumo de jugo de naranja dulce (Sevilla), durante el tratamiento con BCCa⁺⁺. Asimismo, con ciclosporina.

R

De no ser posible evitar el consumo de jugo de cítricos en adultos mayores, por razones culturales. Efectuar un monitoreo de los medicamentos por el riesgo de toxicidad.

E

Clínicamente existe evidencia de interacciones relevantes con otros fármacos además de las dehidropiridinas, tales son: terfenadina, saquinavir, midazolam, triazolam, lovastatina, cisaprida y astemizol.

R

Evitar el consumo de jugo de toronja de manera simultánea, durante el tratamiento de los fármacos antes señalados.

El bergamotín es un elemento activo que produce la inhibición enzimática de la P450 3A4. Comparado con la ingesta de 250 mL de jugo de lima, de vino tinto y agua. La concentración de bergamotín fue superior en el jugo de lima que en el jugo de toronja 100 y 25 micromol/L y 25. La inhibición reversible de P450 3A4 no marcó diferencias entre el jugo de toronja y el jugo de lima. La inhibición irreversible se presentó 4 contra 1.4 veces más con el jugo de toronja. El consumo de vino tinto prolongó las concentraciones máximas en plasma del felodipino y su metabolito activo dehidrofelodipino. El jugo de toronja principalmente es causante de la inhibición irreversible de la CYP 3A4.2

R

Debe evitarse, en caso necesario suprimirse la ingesta de jugo de toronja, jugo de lima y vino tinto cuando se prescriben BCCa⁺⁺, como felodipino.

R

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento antihipertensivo a base de BCCa⁺⁺, el paciente adulto mayor, deberá suprimir el consumo de jugo de toronja, por lo menos 72 horas.

E

Los BCCa⁺⁺ del tipo benzotiazepinas: diltiazem, también presentan concentraciones plasmáticas elevadas posterior a la ingesta de jugo de toronja. Este efecto es atribuido al bloqueo de metabolismo de primer paso y al transporte por glucoproteína P (Pgp).

R

Se sugiere evitar el consumo de jugo de toronja durante el tratamiento con diltiazem, al igual que con otros BCCa⁺⁺: felodipino.

E

No existe evidencia en relación a la ingesta de jugo de toronja e interacciones farmacológicas con fármacos antihipertensores del tipo IECA: enalapril, captopril, lisinopril y ramipril. Asimismo, la interacción sí es posible con bloqueadores de receptores de angiotensina II tipo I como losartán y valsartán.

R

Fármacos antihipertensores como los IECA son medicamentos alternativos para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos mayores, los cuales por razones culturales consumen jugo de toronja.

E

Existe evidencia de la ausencia de interacciones farmacológicas entre diuréticos tiazídicos y de bloqueadores de receptores adrenérgicos alfa 1, cuando son prescritos y el adulto mayor ingiere jugo de toronja.

R

Los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores adrenérgicos alfa 1: doxazosina, terazosina y prazosina, son fármacos alternativos en el tratamiento de adultos mayores hipertensos, que por razones culturales no pueden evitar el consumo de jugo de toronja.

E

Está demostrada la disminución en las concentraciones séricas de amiodarona, fármaco antiarrítmico metabolizado por la CYP 3A, a un compuesto más activo N-desetilamiodarona (N-DEA); cuando se consume jugo de toronja, lo que produce una completa inhibición de la producción de N-DEA. En consecuencia se deja de lado el efecto arritmogénico de este fármaco. El mecanismo se atribuye al compuesto activo bergamotín en el jugo de toronja.

R

Debe evitarse la prescripción simultánea de amiodarona y la ingesta de jugo de toronja en adultos mayores, para obtener una adecuada respuesta antiarrítmica.

E

La ingesta concomitante de jugo de toronja y algunos retrovirales, entre ellos indinavir, disminuye su concentración sérica, ya que al aumentar el pH gástrico y la inhibición metabólica de primer paso, disminuye la concentración sérica del fármaco; con otros retrovirales no se disminuye su concentración, lo cual indica que metabólicamente no utilizan el primer paso a nivel intestinal, es el caso de amprenavir. La biodisponibilidad no se compromete cuando se prescribe saquinavir.

R

Aunque en pacientes jóvenes con infección por VIH, es suficiente incrementar la dosis de fármacos retrovirales cuando se consuman simultáneamente con jugo de toronja. En el caso de adultos mayores, se debe evitar utilizar dosis mayores, por lo tanto indicar evitar el consumo de jugo de toronja.

E

Los antipalúdicos como la quinina, no presentan alteración farmacocinética con el jugo de toronja. Por ser un fármaco de baja eliminación no obstante, la biodisponibilidad por altas dosis orales. Debido a que se metabolizada a nivel hepático por la CYP3A4 y no a nivel intestinal, principal sitio de la interacción con el jugo de toronja. Sin embargo, existe evidencia que el jugo de toronja disminuye el aclaramiento del fármaco e incrementa la vida media de eliminación en 19%.

R

Deben considerarse los efectos que produce el jugo de toronja en la eliminación de la quinina. Ya que fármacos antipalúdicos derivados de la misma como la cloroquina, son de marcada utilidad como fármacos que modifican el curso de la enfermedad en adultos mayores con artritis reumatoide y, con ello reducir los riesgos de toxicidad por la utilización del fármaco. Darse la prescripción en días alternos o 3 veces por semana.

E

La biodisponibilidad del praziquantel como antiparasitario no se encuentra alterada por el jugo de toronja.

R

No obstante, la prevalencia de neurocisticercosis en México, el adulto mayor no presenta la mayor prevalencia. La duración del tratamiento es corta. Por lo que el consumo simultáneo de jugo de toronja o previo a la prescripción del praziquantel, puede llevarse a cabo sin esperar mayores efectos adversos que los esperados por la indicación del propio fármaco.

E

El jugo de toronja incrementa el tiempo de concentración pico de macrólidos: claritromicina, sin comprometer otros parámetros farmacocinéticos. Antiparasitarios como albendazol muestran incremento de la biodisponibilidad.

R

Los macrólidos son fármacos que pueden emplearse en infecciones graves y mortales para el adulto mayor como la neumonía, el pico de concentración máxima en caso de usarse simultáneamente con jugo de toronja, no necesariamente es restrictivo para ajuste de la dosis, dado a la gravedad del caso para el cual es prescrito el fármaco.

Por otra parte, la parasitosis en el adulto mayor puede pasar desapercibida como parte del protocolo médico. Debe reconsiderarse y al igual que con macrólidos no resulta necesario ajustar la dosis.

E

Existe interacción demostrada entre benzodiazepinas: midazolam, triazolam y jugo de toronja. En ambos casos se incrementa la biodisponibilidad de los fármacos y riesgo de toxicidad. La importancia clínica de estas interacciones se da principalmente en personas de edad avanzada y en aquellas con disfunción hepática.

Estas interacciones con ambos fármacos no se han demostrado presentes en individuos jóvenes.

R

Debe evitarse en general el uso de benzodiazepinas en el adulto mayor, en caso de precisar de las mismas; debe evitarse la ingesta simultánea con jugo de toronja. En el caso de midazolam su prescripción debe ser por lo menos dos horas después del consumo de jugo de toronja. En todos los casos, reducir la dosis de las benzodiazepinas cuando estos fármacos son prescritos al adulto mayor.

E

Los antipsicóticos como clozapina y haloperidol, no han mostrado evidencia de interacciones farmacológicas cuando se consumen con jugo de toronja, incluso este último con ingesta de 250 mL c/12 horas durante 14 días. Lo anterior, se atribuye a que la clozapina, utiliza otras isoformas de CYP 450 además de la 3A4. Por lo que el fármaco no presenta alteraciones. Asimismo, la biodisponibilidad del haloperidol no se altera con el consumo de jugo de toronja.

R

Pueden prescribirse de manera simultánea antipsicóticos del tipo de la clozapina y del haloperidol, en adultos mayores que toman jugo de toronja.

E

La biodisponibilidad de carbamazepina incrementa cuando se toma con jugo de toronja. Por el contrario las concentraciones séricas de fenitoína no muestran modificaciones.

R

Debe evitarse la prescripción concomitante de carbamazepina y jugo de toronja. Además de evitar su inicio por lo menos 72 horas antes de haber ingerido el jugo de esta fruta. Con objeto de evitar riesgo de toxicidad en el adulto mayor. Una alternativa anticonvulsivante es la fenitoína.

E

La buspirona y sertralina incrementan su biodisponibilidad cuando existe consumo de jugo de toronja. La dosificación, como las interacciones farmacológica, deben vigilarse en forma estrecha; cuando estos fármacos sean ingeridos.

R

Debe contraindicarse la toma de jugo de toronja, durante el tratamiento a base de buspirona y de sertralina.

E

Varios estudios han demostrado que consumos únicos de jugo de toronja embotellado producen determinadas respuestas individuales, al elevar las concentraciones plasmáticas de cisaprida.

R

Por lo menos debe evitarse el consumo de grandes cantidades de jugo de toronja, en pacientes con factores de riesgo para presentar arritmias cardíacas.

E

El consumo de jugo de toronja incrementa la biodisponibilidad de nifedipino, terfenadina. Esta última, cuando sus concentraciones plasmáticas son elevadas, prolonga el QT y, favorece la presentación de arritmias ventriculares o Torsade de Pointes. El riesgo es mayor cuando se prescribe con cisaprida.

R

Debe contraindicarse el consumo de jugo de toronja cuando se prescribe terfenadina.

E

El elemento activo bergamotín, del jugo de toronja es causante de la inhibición del metabolismo de simvastatina, esta interacción eleva las concentraciones séricas y, de su metabolismo activo (simvastatina ácida). Este efecto lo presentan en menor grado otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA. Se ha demostrado que además en la interacción, interviene otro elemento activo del jugo de toronja la naringina. Además de la interacción de metabolismo de primer paso en intestino delgado a través de la CYP3A4. Para evitar riesgos las dosis de simvastatina deben reducirse.

Se tiene evidencia que prescribir pravastatina 24 horas después del consumo de jugo de toronja solo se encuentra el efecto de la interacción en 10%.

Este efecto se disipa de tres a siete días después de la última toma de jugo de toronja.

Esta interacción también se ha demostrado con lovastatina e incremento de su metabolismo activo (lovastatina ácida). La proporción del mismo es menor en relación de la interacción simvastatina-jugo de toronja. Otro estudio no mostró evidencia de interacción entre lovastatina-jugo de toronja, cuando la dosis de lovastatina es de 40 mg.

No existe evidencia de interacción fármaco-jugo de toronja con: pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina.

Otros hipolipoemiantes como el ácido nicotínico o aquellos con efecto a nivel de sales biliares no presentan interacción fármaco-nutrimiento.

Debe evitarse la prescripción de simvastatina en forma simultánea con el consumo de jugo de toronja. El inicio de la terapéutica debe ser por lo menos 24 horas después y de forma ideal, de tres a siete días posteriores a la última toma de jugo de toronja.

De no poder evitar por razones de cultura o disponibilidad del nutrimento, la prohibición del jugo de toronja; reducir la dosis de pravastatina o lovastatina.

Se pueden utilizar como alternativas terapéuticas para reducir las concentraciones séricas de colesterol las siguientes estatinas que no presentan interacción fármaco-jugo de toronja: pravastatina, fluvastatina, atorvastatina.

El ácido nicotínico aún sin presentar interacciones farmacológicas con el jugo de toronja, presenta una serie de reacciones adversas en el adulto mayor, cuya prescripción se debe individualizar.

R

No obstante, las múltiples utilidades nutrimentales del jugo de toronja y sus aplicaciones, se debe valorar dado a sus múltiples interacciones fármaco-nutrimento, si el consumo del mismo de forma individual puede permitirse o definitivamente contraindicarse.

R

La fibra dietaria que contiene tanto fibra soluble como no soluble, pectina entre otros componentes; causan disminución en la absorción de fármacos, como es el caso del acetaminofén, ampliamente utilizado en la terapéutica del dolor.

E

R

Evitar el consumo de fibra dietaria, ampliamente utilizada en la dieta del mexicano como lo es el nopal (*Opuntia spp*), cactácea, principalmente en su variedad ficus-indica Mill, que es el producto cultivado en el altiplano mexicano. En las zonas áridas se encuentra *Opuntia Streptacantha* Lemaire.

Asimismo, de frutos como la guayaba (*Psidium guajav*); por su alto contenido en fibra. En ambos casos, durante el período de terapia analgésica con paracetamol, debe evitarse su consumo; para evitar reducción en la eficacia del medicamento.

E

La guayaba (*Psidium guajav*), originaria de México, cuyo fruto además de alimento, se emplea en la medicina tradicional tanto en el país como en otras partes del mundo; brindando diferentes beneficios: antiespasmódico, antidiabético, antidiarreico. Se cuenta con estudios químicos, farmacológicos y clínicos. Sus acciones son derivados de su contenido en fenoles, flavonoides, carotenoides, terpenoides y tripterenos. Tiene un efecto hipoglucemiante demostrado, inferior a clorpropamida y metformina. Su uso hipoglucemiante solo es complementario aunado al medicamento hipoglucemiante de base. Por su cantidad en fibra, coadyuva en el mejor control de la glucemia. Además es un producto alimentario altamente consumido en México.

R

Debe recomendarse un consumo moderado de guayaba, durante el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en el adulto mayor. Esta fruta coadyuva favorablemente en el control de la glucosa. Sin embargo, deben vigilarse los niveles de glucemia para evitar datos de hipoglucemia en este grupo etario.

E

El nopal (*Opuntia* spp.), planta medicinal con elevado consumo alimentario en México. Los resultados obtenidos con el nopal se deben a su contenido en fibra que es una mezcla de lignina, celulosa, hemicelulosa, pectina, mucílago y gomas, capaz de disminuir la absorción gastrointestinal de varios nutrientes; y en consecuencia los niveles sanguíneos de colesterol, triglicéridos y glucosa disminuyen por falta de absorción. Asimismo se han reportado en varias investigaciones en México con *Opuntia*, principalmente *O. ficus-indica* Mill y *O. Streptachanta* Lemaire, dando a sujetos voluntarios y pacientes con diabetes mellitus, en diversas presentaciones 100 g asado 20 minutos antes de la ingesta de glucosa, en forma de extracto y en cápsulas. Para explicar la reducción de los niveles de insulina se menciona una posible acción inhibitoria de la fibra sobre el péptido gástrico (PG), sustancia que normalmente incrementa la sensibilidad del receptor de insulina e induce la liberación de esta hormona en los islotes de Langerhans. Con la ingesta de nopal no se ha demostrado hipoglucemia. Incluso protege de hipoglucemia tardía, por el efecto del PG en reducir las concentraciones de insulina.

El principio activo encontrado en el nopal (*Opuntia*), principalmente *O. streptacantha* Lemaire, al que se atribuye su efecto hipoglucemiante, es la alfa 6 glucosidasa. El nopal no tiene propiedades secretagogas de insulina, pero sí incrementa la sensibilidad a la misma.

R

El nopal además de ser una planta con propiedades medicinales, es de amplia aceptación en la dieta del mexicano. Presenta interacción favorable al sinergizar el efecto hipoglucemiante de los fármacos por su alto contenido en fibra. Debe evitarse que la población adulta mayor, lo utilice como terapia única en el tratamiento de la diabetes, su consumo debe alentarse sin suprimir la terapéutica farmacológica. Además, en este grupo etario con baja ingesta de alimentos en general, evita datos de hipoglucemia tardía.

E

En la dieta diaria, como la piedra angular en el manejo adecuado de la diabetes mellitus, se utilizan como profilácticos, plantas que se han consumido durante centurias como alimentos y condimentos, con efecto hipoglucemiante demostrado tanto en animales de laboratorio como en seres humanos, que además de dar sabor y color a los alimentos, tienen acciones antioxidantes, ejercen efectos fisiológicos benéficos, incluidos el anti-diabético. Entre los productos potencialmente hipoglucemiantes están: "Las semillas de ajo (*Allium sativum*) que contiene S-allyl-cisteína sulfóxido, allicina, y además de hipoglucémico es antioxidante, cebolla (*Allium cepa* L; Familia Liliaceae) de la que se han aislado, S-methyl-cisteína sulfóxido, y S-allyl-cysteína sulfóxido. Con estudios más limitados, las semillas de comino (*Cuminum cyminum*), gengibre (*Zingiber officinale*), el orégano (*Origanum vulgare*), la mostaza (*Brassica nigra*), hojas de curry (*Murraya koenigii*) y cilantro (*Coriandrum sativum*).

R

No debe evitarse el consumo de ajos, cebolla, comino y jengibre; como parte del condimento o alimento en la dieta, cuando se prescriben fármacos hipoglucemiantes. Solo evitar el consumo excesivo sobre todo ajo y cebolla

E

El ajo (*Allium sativum* o garlic), se ha utilizado por siglos como condimento en la preparación de alimentos y como agente terapéutico para varias aplicaciones. Se cuenta con evidencia de los efectos del ajo, para disminuir los factores asociados a enfermedad cardiovascular: hipercolesterolemia, incremento y reducir oxidación de LDL, agregación plaquetaria e hipertensión arterial. También, en el tratamiento del cáncer. Se procesó un extracto (Age Garlic Extract-AGE), en el cual se encontró entre otros, la sustancia responsable de los efectos protectores, S-allylcysteine (SAC). El AGE ha demostrado capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, por su efecto sobre prostaglandina E1 (PGE1), de tromboxano A2 en el fosfato de adenosina (ADP). Por lo que, dentro de sus efectos adversos se encuentra el sangrado.

También se han demostrado efectos neuroprotectores atribuidos a tres propiedades interrelacionadas: antiaterogénico, antioxidante y anti-apoptosis. Asimismo, los factores preventivos de enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

R

Evitar el consumo de ajo, sobre todo en grandes cantidades 2-4 g (2-4 "dientes de ajo"/día); durante el tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Además, restringir su consumo por lo menos una semana antes de procedimientos quirúrgicos, para evitar hemorragia postoperatorias. En octogenarios que consumen ajos, se ha documentado la presencia de hematoma epidural espontáneo, atribuido al efecto de la ingesta de ajo.

Esta información en general, además de ser proporcionada al paciente, debe ser extensiva a la familia y al cuidador del adulto mayor.

E

Existe evidencia de que el ajo disminuye las concentraciones séricas de colesterol, disminuye los niveles de LDL y, dado a su efecto antioxidante, evita la oxidación de las mismas, sin efecto en las HDL. Al respecto en otro reporte (2005), se encontró aumento significativo de las HDL en 3.55 mg/dL 8.8% $p < 0.05$, en un estudio realizado con pacientes con diabetes mellitus 2 e ingesta de ajo por un período de 12 semanas.

También disminuyó los niveles de triglicéridos y las cifras tensionales; siendo los resultados variables en cuanto al descenso de las mismas. No se observó reducción en las cifras de glucemia.

Los cambios observados fueron menores cuando la ingesta de ajo fue por lapso de 4 semanas, la disminución es mayor a los tres meses y, sin cambios cuando el período se extendió a 6 meses. Las concentraciones séricas de colesterol fueron de 1.2-17.3 mg/dL; 12.4-25.4 mg/dL respectivamente. También, se registró efecto antiagregante plaquetario.

R

El consumo de ajo no se contraindica cuando en forma simultánea el adulto mayor es medicado por dislipidemia; además, de los beneficios demostrados de este alimento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Siempre y cuando no reciba tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario por otras enfermedades.

E

Se tiene evidencia de que la ingesta de ajo, disminuye las concentraciones terapéuticas de isoniazida (HAIN), empleada en el tratamiento de la tuberculosis.

R

Debe evitarse el consumo de ajo de manera simultánea con la prescripción de HAIN.

E

Se tiene evidencia de que el ajo es causa de sangrado. Este efecto se incrementa cuando se asocia con warfarina, clopidogrel y ácido acetil-salicílico.

R

Evitar el consumo simultáneo de ajo y los medicamentos antes señalados, dado el potencial riesgo de hemorragia.

E

Esta misma evidencia, apoya el aumento del riesgo de sangrado con el uso de medicación AINEs, principalmente ibuprofeno y naproxeno.

R

Evitar el consumo de ajo, cuando al adulto mayor por sus enfermedades asociadas, sea necesario prescribirle AINEs, principalmente ibuprofeno y naproxeno.

E

El chilacayote, *Cucúrbita ficifolia* Bouché (Cucurbitaceae), consumido en la dieta en México. Estudios clínicos en pacientes con DM tipo 2 e hiperglucemia moderada, mostraron efecto hipoglucemiante significativo a las 3, 4 y 6 horas, sin efectos colaterales ni tóxicos.

R

Debe evitarse consumo excesivo de chilacayote, en aquellos pacientes adultos mayores diabéticos tratados con hipoglucemiantes y, que además, presentan síntomas de hipoglucemia. Debido a que este alimento sinergiza el potencial hipoglucemiante de los fármacos.

E

Se ha demostrado que alimentos ricos en vitamina K, principalmente brócoli y espinacas interfieren con la warfarina alterando su efecto anticoagulante e incluso en el caso de brócoli es causa de resistencia a la misma. También otros vegetales de hojas verdes, ricos en vitamina K, pueden contrarrestar el efecto de la heparina, warfarina y otros drogas prescritas para evitar la coagulación.

R

Durante la prescripción de warfarina, los profesionales para la salud, deben conocer los alimentos ricos en vitamina K y, evitar su consumo. De los mismos, el brócoli debe indicarse como alimento no permitido.

R

Vegetales con hojas verdes, deben evitarse en forma simultánea con la prescripción de heparina y warfarina entre otros anticoagulantes.

Evidencias y recomendaciones para interacciones fármaco-hierba²⁹

(Las evidencias están marcadas con una E y las recomendaciones con la letra R)

E

En un estudio con población mexicana, sobre la aceptación expresa de consumir productos herbales reportó 58.33%. Además solamente el 10% de los pacientes notifica al médico acerca del consumo de un producto herbal o suplemento alimentario. La escolaridad fue de licenciatura en 61.9% de los casos, lo cual apoya que el consumo de estos productos no se asocia a bajo nivel de escolaridad. Son los pacientes quirúrgicos los que presentan mayor prevalencia de utilizar "medicina alternativa", destaca cirugía general, gineco-obstetricia y urología los de mayor consumo 46.8%, 26.3% y 9.8% respectivamente.

R

Como es raro que el paciente informe al médico sobre el consumo de productos herbales o complementos alimentarios, debe incidirse en el interrogatorio para buscar este dato. Dada la evidencia, hacer hincapié en aquellos adultos mayores que estén programados para cirugía. Lo anterior para evitar las interacciones que se originan con diferentes productos herbales y fármacos anestésicos. Además, para llevar a cabo la prescripción anticoagulante cuando esta se indique en el postoperatorio.

E

Un estudio además de describir los patrones de uso de productos herbarios en la frontera de México-Estados Unidos, en sus hallazgos sugiere que casi la mitad (46.2%) de los participantes adultos mayores estaban en riesgo de una posible interacción fármaco-fármaco, y aproximadamente un tercio de los participantes estaban en riesgo de tener interacción fármaco-hierba (31.5%)

E

Existe evidencia, del incremento del tratamiento herbal como medicación alternativa. La cual pasó de 2.5% a 12%. Asimismo, los adultos mayores usuarios de productos herbales pasaron de 10.2 a 15.1%. Otros reportes indican que el consumo herbal de acuerdo a cada sociedad puede variar de 22 hasta 70%.

Los factores que han favorecido el incremento de estos productos son:

1. Percepción de eficacia y seguridad.
2. Falta de accesibilidad en la prescripción.
3. Sensación de "usar" productos naturales.
4. Desesperación e insatisfacción con la prescripción de fármacos
5. Menor costo de la medicina herbal

E

Los productos herbales son causa de interacciones con fármacos. La razón de lo anterior es:

1. Efectos farmacológicos directos
2. Interacciones farmacodinámicas: efectos sobre la acción convencional de los fármacos o en los sitios de acción de los mismos.
3. Interacciones farmacocinéticas (alteraciones en la absorción, metabolismo y eliminación de fármacos).

R

Para reducir al máximo los efectos deletéreos de las interacciones, los prestadores del servicio médico que atienden al adulto mayor, deben conocer los cambios anatómicos y funcionales por envejecimiento, que aunados a una historia farmacológica y dietaria, donde se investigue tanto productos alimentarios como herbales (que por contener principios biológicos activos, muchas veces no bien definidos) resultan causas potenciales de interacciones fármaco herbolaria.

E

Se reportó que 80% de 338 sitios web promocionan los 8 suplementos de hierbas más utilizados (Ginkgo biloba, la hierba de San Juan, la equinácea, el ginseng, el ajo, la palma enana americana, kava, y la raíz de valeriana) se observó también que incluyen al menos una declaración de propiedades saludables que sugiere que su uso podría tratar, prevenir o incluso curar enfermedades específicas.

E

Se ha demostrado que alimentos ricos en vitamina K, principalmente brócoli y espinacas interfieren con la warfarina alterando su efecto anticoagulante e inclusive en el caso del brócoli es causa de resistencia a la misma.

También otros vegetales de hojas verdes, ricos en vitamina K, pueden contrarrestar el efecto de la heparina, warfarina y otros drogas prescritas para evitar la coagulación.

R

Durante la prescripción de warfarina, los profesionales para la salud, deben conocer los alimentos ricos en vitamina K y, recomendar evitar su consumo. En especial el brócoli debe indicarse como alimento no permitido.

R

Vegetales con hojas verdes, deben evitarse en forma simultánea con la prescripción de heparina y warfarina entre otros anticoagulantes.

E

Existe evidencia que tres variedades de Echináceas (equináceas), originarias de Norte América, que pertenecen a la familia de las margaritas; se utilizan ampliamente en Europa y Estados Unidos con fines medicinales. Principalmente en procesos infecciosos: virales (influenza), bacterianos, antimicóticos (anti-Cándida); localizados principalmente en el aparato respiratorio superior; se ha reportado también que limitan el crecimiento tumoral. Su efecto no se atribuye a un solo componente, contiene tanto compuestos hidrofílicos como lipofílicos, estos últimos tienen alquilamidas, poliacetilenos y aceites esenciales, con una mayor actividad que los compuestos hidrofílicos.

Su principal aplicación es inmune por la estimulación a este nivel, el efecto inmune es similar al del interferón, estimulan las γ globulinas alfa 1 y alfa 2; asimismo, favorecen la cicatrización al estimular fibroblastos y tejido conectivo. Estimulan la producción de factor de necrosis tumoral (FNT), de interleucina 1 y de interferón beta. De ahí que una de las principales interacciones se presenta con fármacos inmunosupresores, disminuyendo su efectividad.

La interacción farmacológica se presenta a nivel hepático, por su acción en la CYP2A1 disminuyen el aclaramiento de: cafeína, midazolam, clozapina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, mexiletina, olanzapina, propranolol, tacrina, teofilina, zolmitriptan.

También, por inhibición de la CYP3A4 a nivel hepático, aumentan las concentraciones de los siguientes fármacos: lovastatina, claritromicina, ciclosporina, diltiazem, triazolam, indinavir.

R

Debe evitarse el uso de equináceas cuando el adulto mayor requiere de la prescripción de inmunosupresores, aun cuando la frecuencia de trasplantes es poco frecuente en este grupo etario. De la misma forma en aquellos procesos que ameritan inmunosupresores.

R

Aunque la prescripción de cafeína es poco frecuente en el adulto mayor, varios analgésicos la contienen y si se consumen las equináceas se disminuirá su aclaramiento, efecto que debe conocer el médico.

R

Por lo que debe indagarse el consumo del producto herbal para evitar la utilización simultánea con los fármacos que contengan cafeína. La clozapina, en el adulto mayor, se indica como antipsicótico, en aquellos casos con extrapirramidalismo: enfermedad de Parkinson, evitar el consumo de equináceas. Evitar el uso de equináceas y midazolam, fluvoxamina, haloperidol, olanzapina, teofilina o derivados y propranolol

R

Evitar el consumo de equináceas y lovastatina, claritromicina y diltiazem para evitar interacciones farmacológicas, por ser fármacos de mayor prescripción en el adulto mayor.

Prohibir equináceas en el caso remoto de la necesidad de prescribir triazolam.

E

El ginkgo biloba cuando se toma con la warfarina incrementa el riesgo de sangrado.

E

Ginkgo derivado de Ginkgo biloba, se ha utilizado en el adulto mayor con deterioro cognitivo, enfermedad vascular periférica, degeneración macular derivada de la edad, vértigo, disfunción eréctil, trastornos relacionados con la altitud. Sus efectos se deben al contenido en flavonoides y terpenoides, en los ensayos clínicos se utilizan dos extractos de Ginkgo Biloba estandarizados a los glucósidos de flavona de ginkgo y terpenoides. Se ha demostrado que el ginkgo altera la vasoregulación, actúa como antioxidante, modula los neurotransmisores y actividad de receptores; disminuye el factor activador de plaquetas. Efecto infrecuente pero reportado, es la evidencia de hemorragias. Los terpenoides tienen elevada biodisponibilidad administrados por vía oral. La glucuronización es la vía metabólica de los flavonoides.

R

Debe evitarse el consumo de ginkgo por lo menos 36 horas antes de efectuarse procedimientos quirúrgicos en el adulto mayor.

E

Se cuenta con evidencia de que ginkgo aumenta las concentraciones plasmáticas, ritonavir. Se han reportado casos clínicos con interacciones farmacológicas con anticonvulsivantes, ácido acetilsalicílico, diuréticos, ibuprofeno, risperidona, trazodona y warfarina.

- R** Evitar el consumo concomitante de ginkgo y los fármacos antes señalados por el riesgo de interacciones farmacológicas. En caso de que el adulto mayor, no haya suspendido el uso de ginkgo; vigilar la presencia de mayor efecto de dichos fármacos.
- E** Ginkgo biloba disminuye las concentraciones plasmáticas de alprazolam. Mediante un mecanismo no bien reconocido. Con haloperidol aumenta su eficacia terapéutica y disminuye la presentación de efectos extrapiramidales. Lo anterior, debido a su acción antioxidante sobre radicales libres que producen actividad hipodopaminérgica.
- R** Evitar el uso de ginkgo durante la prescripción de alprazolam, en casos donde esta benzodiacepina tenga que ser prescrita al adulto mayor, para evitar con ello, la utilización de mayores dosis del fármaco.
- E** Las concentraciones plasmáticas de trazodona, fármaco atípico de ISRS, aumentan con el consumo simultáneo de ginkgo. Aumenta en consecuencia el efecto sedativo del fármaco. El mecanismo de la interacción no se conoce.
- R** Evitar el consumo de ginkgo durante la prescripción de trazodona para no incrementar el riesgo de mayor sedación, de hipotensión ortostática, síndrome de caídas y riesgo de disfunción cognitiva.
- E** Ginkgo biloba disminuye las concentraciones de omeprazol, con reducción de su efecto terapéutico. El mecanismo de acción se produce por la inhibición hepática de la CYP2C9 y activación de la CYP3A4.
- R** Debe evitarse el tratamiento simultáneo de omeprazol con ginkgo, con objeto de obtener la respuesta esperada del fármaco en el adulto mayor.
- E** Se tiene evidencia sobre el riesgo de hemorragia en pacientes que toman AINEs en forma simultánea con ginkgo, por el efecto que aditivo/sinérgico que produce con el fármaco; por su actividad en la agregación plaquetaria. Asimismo, existe riesgo de sangrado con la prescripción simultánea con de ibuprofeno. Lo mismo ocurre con la medicación a base de warfarina
- R** Debe evitarse el consumo simultáneo de ginkgo, durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y warfarina en el adulto mayor, para evitar riesgo de hemorragia. Vigilar que la suspensión de ginkgo tenga lugar por lo menos 36 horas antes de prescribir los fármacos señalados.
- E** Ginkgo aumenta las concentraciones plasmáticas de nifedipino, lo que aumenta los efectos adversos del fármaco. El mecanismo de la interacción se debe a la inhibición de CYP hepática (CYP3A4).
- R** Evitar la prescripción simultánea de nifedipino y ginkgo biloba. Asimismo, vigilar esta interacción con otros bloqueadores de canales de calcio. En caso de que el adulto mayor no desista de consumir ginkgo, cuidar las cifras tensionales (hipotensión).
- E** Existe evidencia de que Ginkgo biloba reduce las concentraciones plasmáticas de tolbutamida y risperidona.
- R** Debe evitarse el consumo concomitante de ginkgo con tolbutamida y risperidona, en pacientes adultos mayores, que tienen prescritos estos fármacos. Con objeto de garantizar su eficacia terapéutica.
- E** Hypericum perforatum sp es un producto de origen vegetal conocido popularmente como hierba de San Juan o hipérico, utilizado como terapia alternativa como antiséptico, cicatrizante y, por vía oral por su efecto sedante, para el tratamiento del sueño y la depresión
- E** La hierba de San Juan cuando se toma con inhibidores de la recaptura de la serotonina incrementa el riesgo del síndrome serotoninérgico
- R** Antes de prescribir fármacos, los prestadores de servicios de salud para el adulto mayor, tienen que conocer la historia dietaria y del consumo de productos herbales; además, de la farmacológica. Lo anterior con objeto de evitar la presencia de interacciones entre fármacos y productos herbales.

E

La hierba de San Juan es inductora enzimática a nivel hepático de la CYP1A2 y de la glutatión-S-transferasa de hipericina y de pseudohipericina. Por otra parte, los flavonoides (quercetina, quercetrina, isoquercitrina, hiperosido, camferol, luteolina) de *Hypericum perforatum* inducen la actividad de CYP3A4 y de glicoproteína P.

Los flavonoides son los principios activos más frecuentes encontrados en la mayoría de productos herbales. En cambio la hipericina se ha aislado en muy pocos de ellos.

El *Hypericum perforatum* también ha mostrado actividad antiserotonérgica, adrenérgica y de recaptura de dopamina por las neuronas.

E

Se cuenta con evidencia que la hierba de San Juan induce la actividad de la CYP1A2 reduciendo las concentraciones plasmáticas de los fármacos que utilizan esta vía metabólica como la teofilina, warfarina, clorimipramina, imipramin y olanzapina.

R

Debe evitarse el consumo de hierba de San Juan en forma concomitante con teofilina para evitar disminuir su efecto.

R

Se debe evitar el consumo simultáneo de hierba de San Juan y warfarina, en los pacientes que requieran de esta prescripción. Suspender su empleo, por lo menos 5 días antes de llevarse a cabo un procedimiento quirúrgico y en aquellos adultos mayores que requieran anticoagulación postoperatoria.

E

La hierba de San Juan causa fotosensibilidad, que se acentúa con algunos fármacos como tetraciclinas y piroxicam.

R

Debe evitarse la utilización de hierba de San Juan, en pacientes adultos a los que se prescribirá, por razones específicas tetraciclinas.

R

No obstante evitar el empleo de hierba de San Juan, el piroxicam es un fármaco que no debe prescribirse al adulto mayor por su potencial efecto causal de hemorragia digestiva.

E

Varios estudios han demostrado que los principios activos de la hierba de San Juan inducen actividad de la CYP3A4, lo cual disminuye las concentraciones terapéuticas de fármacos que utilizan esta vía metabólica, ya comprometida por el proceso de envejecimiento. En consecuencia disminuye el efecto terapéutico de la ciclosporina, digoxina e indinavir.

R

Debe evitarse la utilización de hierba de San Juan con los fármacos señalados. De estos solo la digoxina tiene mayor nivel de prescripción, en aquellos adultos mayores en cuyos casos, su utilización esté recomendada. El mecanismo de la interacción se atribuye a la inducción de glicoproteína P (transporte). Lo anterior, con objeto de alcanzar los efectos terapéuticos del fármaco.

El empleo de ciclosporina e indinavir en el adulto mayor es menor, no obstante, se hace la misma recomendación.

E

Ginseng es un producto herbal con diferentes variedades empleadas con fines medicinales, ginseng asiático y el americano son los más descritos. También se conoce la variedad coreana (*Panax ginseng*); el ginseng siberiano (*P. quiquefolius*) y, el ginseng japonés (*P. japonicus*). A los que se les atribuyen varias propiedades: inmunoestimulante, aumentar la capacidad de concentración, longevidad e hipoglucemiante. Además, utilizado como "adaptogénico" para proteger al cuerpo de estrés y recuperar la homeostasis. Sus principales compuestos activos y motivo de su eficacia, son los triperenos (ginsenósidos o panaxosides).

Su mecanismo hipoglucemiante investigado en ratas, es por disminución de absorción de carbohidratos (CH), por el sistema hepatoportal, aumento del transporte de glucosa y utilización de la misma mediada por óxido nítrico (ON). Incremento de los depósitos de glucógeno y modula la secreción de insulina (secretagogo). La disminución de las cifras de glucemia fue demostrada tanto en pacientes diabéticos tipo 2 como en los no diabéticos.

Varios reportes con el uso de ginseng americano demostraron disminución de las cifras de glucemia y del porcentaje de concentración de hemoglobila glucosilada (HBA1c).

R

Vigilar en forma estrecha los niveles de glucemia, en adultos mayores con diabetes mellitus 2 que además tengan prescritos hipoglucemiantes orales; con objeto de evitar cuadros de hipoglucemia por la interacción aditiva/sinérgica del ginseng.

Asimismo en adultos mayores no diabéticos que consuman ginseng, con objeto de evitar cuadros velados de hipoglucemia (neuroglucopenia).

R

Evitar el consumo de ginseng en pacientes adultos mayores, previo a recibir tratamiento quirúrgico. Con objeto de evitar cuadros de hipoglucemia no detectada.

R

Evitar el consumo simultáneo de ginseng en adultos mayores y fármacos que utilizan como vía metabólica enzimática a la CYP2D6, CYP2E cuya actividad incrementa 14-28% respectivamente, también, interacción con otras isoformas CYP1A2, CYP3A4; para evitar aumento de la concentración del fármaco y sus efectos, dada la mayor susceptibilidad de los adultos mayores para presentar interacciones fármaco-herbolaria.

E

Panax ginseng interacciona con CYP2C9, vía metabólica de la warfarina. Disminuye las concentraciones plasmáticas de la misma y en consecuencia su eficacia terapéutica, haciéndose evidente en la reducción en los niveles de INR. Esta reducción del INR se encontró dos semanas después del consumo de ginseng.

R

Debe indagarse acerca del consumo de ginseng en la historia farmacológica y dietaria del adulto mayor. En caso de existir la misma, evitar el uso cuando en forma concomitante se prescribe warfarina. Prohibir ginseng en pacientes que ameriten medicación con warfarina, no utilizarlo por lo menos 1 semana antes de procedimientos quirúrgicos que precisen de anticoagulación; asimismo, durante el postoperatorio.

E

Existe evidencia de la interacción de ginseng con fenelzina un inhibidor no selectivo de la IMAO.

R

Debe suprimirse el consumo de ginseng dos semanas previas a la prescripción de IMAO, en adultos mayores que ameriten por trastorno depresivo, la utilización de los mismos. Con objeto de evitar, efectos tóxicos de los fármacos.

E

El consumo de Ephedra (efedra-efedrina), no está bien cuantificada en adultos mayores. Producto herbal de origen asiático, ampliamente usado en la medicina tradicional China, conocida con el nombre de ma huang. Cuyo empleo es para bajar de peso, aumentar energía y tratar procesos respiratorios: asma y bronquitis. Su efecto se debe a la presencia de varios alcaloides (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina, metilefedrina, y norpseudoefedrina); que tienen acción sobre receptores alfa1 adrenérgicos y beta 1 y 2, favorecen aumento de la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC). Los riesgos evidentes en adultos mayores cuyo consumo no se ha identificado es colapso vascular, vasoespasmo coronario (infarto), y eventos cerebrovasculares (EVC) tromboticos, sobre todo en aquellos que ameritan procedimientos quirúrgicos y que se les suma efedrina a la previamente consumida. El uso prolongado de catecolaminas exógenas causa sensibilización miocárdica, caracterizada por miocarditis y cardiomiopatía con infiltración de linfocitos y eosinófilos. En consecuencia taquifilaxis por depleción de las catecolaminas endógenas que lleva a la inestabilidad hemodinámica perioperatoria.

La efedrina con halotano es causa de arritmias ventriculares severas.

R

Es imprescindible que el "capital o recursos humanos" prestadores de servicios del adulto mayor, identifique el uso de efedra, si es posible en el adulto mayor o con el familiar o cuidador, sobre todo en aquellos que de forma urgente ameritan tratamiento quirúrgico y que no permite diferir por lo menos 24 horas el mismo. Por el riesgo inminente de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, incluso algunas de ellas de consecuencias mortales.

E

El consumo de fármacos en Estados Unidos de las personas adultas mayores de 65 años y más, alcanza del 25-35% de los fármacos prescritos. Este grupo etario consume en promedio 2-6 fármacos de prescripción médica. Es difícil conocer los fármacos que consume el adulto mayor, cuando además este llega a un servicio de urgencias, donde en ocasiones no está presente el cuidador o informante y el paciente se encuentra con delirium. Además de los productos herbales ya analizados; en los pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos y medicación analgésica productos herbales como valeriana y kava, potencian sedación y anestesia; la efedra con anestésicos es causa de inestabilidad cardiovascular por su acción sobre receptores adrenérgicos.

R

Suprimir el consumo de efedra, en pacientes adultos mayores que recibirán tratamiento quirúrgico por lo menos 24 horas antes del mismo. El propósito es reducir la morbilidad cardio y cerebrovascular, durante el perioperatorio dado al uso adicional de efedrina que utiliza el médico para mejorar TA y FC.

E

Los efectos simpaticomiméticos de efedra son causa de al menos 1070 efectos adversos reportados, incluyendo fatales a nivel cardiaco y del sistema nervioso central. El uso de efedrina en el perioperatorio es de primera línea para mejorar niveles tensionales y frecuencia cardiaca. No obstante, el consumo concomitante con efedra exógena, se presenta vasoconstricción, vasoespasmo coronario, incluso infarto del miocardio y, eventos cerebrovasculares trombóticos.

R

Conocer mediante la historia farmacológica y dietaria del adulto mayor, si este toma efedra con objeto de evitar morbilidad cardiovascular y en sistema nervioso central. Este riesgo es mayor en aquellos pacientes que requieren procedimiento quirúrgico urgente y se desconoce sobre la ingesta de efedra y que al ser empleada médicamente para mejorar las condiciones hemodinámicas en el perioperatorio, se acompaña de complicaciones.

E

La utilización por largo tiempo de efedra por depleción de la reserva de catecolaminas causa taquifilaxia e inestabilidad hemodinámica.

R

Se debe conocer la existencia de consumo de efedra antes de llevar a cabo procedimientos quirúrgicos por el alto riesgo de condicionar por utilización adicional de efedrinas, comorbilidad cardiovascular, cerebral e incluso la muerte. El interrogatorio directo con el paciente o con familiares y cuidador, evitarán interacciones producto herbal- fármacos con la misma base biológica y efectos farmacológicos.

E

Se cuenta con evidencia que el uso de efedra presenta interacciones con IMAO las cuales se caracterizan por hiperpirexia, incremento de las cifras tensionales y coma. Otro efecto adverso reconocido de efedra es que es causa ocasional de litiasis renal.

R

Debe contraindicarse el consumo de efedra y antidepresivos IMAO, en adultos mayores por sus potenciales interacciones farmacológicas que ponen en riesgo la vida de los pacientes de este grupo etario. Evitar el consumo de efedra cuando se encuentra comprometida la función renal o el paciente presenta enfermedades de riesgo vascular (diabetes mellitus 2, hipertensión arterial). Con objeto de no agregar un efecto aun cuando remoto, de acentuar la morbilidad renal.

E

Se cuenta con amplia evidencia de interacciones fármaco-herbolaria con el consumo de bebidas con Kava kava, producto del rizoma de la planta de kava (*Piper methysticum* Forst f); utilizada para el tratamiento de la ansiedad. Kava fue el primer producto herbal dado a sus efectos psicomotores, en reportar interacción con anestésicos. Las kavalactonas (principio activo de kava) tienen un efecto dosis-dependiente en sistema nervioso central anticonvulsivante, neuroprotector y propiedades anestésicas locales. Kava puede actuar como sedante-hipnótico por la potenciación de ácido gamma aminobutírico (GABA), por inhibición de neurotransmires.

- R** Con objeto de evitar interacciones fármaco-herbolaria, debe conocerse el consumo del producto a través de la historia farmacológica y dietaria, realizada al adulto mayor a su familia o cuidador. Tiene especial significado en aquellos pacientes que recibirán tratamiento quirúrgico por el potencial efecto aditivo/sinérgico del producto herbal y los anestésicos. Tanto en pacientes adultos mayores con urgencia quirúrgica como los programados.
- E** Se cuenta con estudios en animales de laboratorio donde las kavalactonas incrementan el sueño inducido con barbitúricos.
- R** Los barbitúricos son fármacos utilizados en el adulto mayor en casos de estado convulsivo o inducción de coma barbitúrico, con dosis ajustadas para la edad. Conocer la ingesta de kava evitará efecto sedativo intenso que conlleve al incremento de enfermedades asociadas en este grupo etario.
- E** El consumo de kava altera la terapia electroconvulsiva.
- R** La terapia electroconvulsiva se aplica al adulto mayor con buenos resultados en caso de trastorno depresivo severo y refractario. Por lo que, es importante antes de llevar a cabo el mismo; contar con información sobre el consumo del producto herbal y, evitar su consumo 24 horas previas al procedimiento terapéutico.
- E** Kava alcanza concentraciones en sangre 1.8 horas después de su ingesta oral y la eliminación de kavalactonas se lleva a cabo 9 horas después. Kava es causa de hepatotoxicidad y su excreción es por vía renal e intestinal. Por su efecto a nivel hepático, es uno de los productos herbales que no debe consumirse con otro producto herbal. El consumo crónico de kava provoca nefrotoxicidad.
- R** La utilización de fármacos que interactúan con kava (debe suspenderse) no deben administrarse por lo menos 12 horas antes de la última ingesta. Debe vigilarse la función hepática y renal en pacientes adultos mayores que usan kava para en su caso prohibir su utilización.
- E** Existe evidencia del efecto hepatotóxico de kava, cuya toxicidad puede incrementar si se prescribe en forma simultánea con acetaminofén.
- R** Evitar el consumo simultáneo de kava y paracetamol, en adultos mayores que requieran terapia analgésica. No obstante, que el paracetamol utiliza vía metabólica hepática fase 2 que no se compromete con el proceso de envejecimiento.
- E** Kava tiene efecto diurético por lo que potencia la eficacia de los fármacos diuréticos sobre todo los de asa (furosemida), el efecto diurético de kava se exagera cuando se toma junto con otras hierbas ("cola de caballo" o regaliz). Asimismo, potencia el efecto de IECAs del tipo captopril y benazepril; aumenta el efecto de ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel.
- R** Evitar la utilización de kava, durante la prescripción de los fármacos antes señalados. Con objeto de evitar mayor eficacia de los fármacos y sus consecuencias: deshidratación con diuréticos, hipotensión con IECAs y riesgo de hemorragia con AAS y clopidogrel.
- E** Existe evidencia de que kava aumenta los efectos de ISRS (paroxetina), en antidepresivos duales por su acción sobre recaptura de serotonina y noradrenalina (venlafaxina); fenitoínas, hipnóticos sedantes inductores del sueño como las benzodiacepinas (alprazolam, lorazepam, diazepam, triazolam, clordiacepóxido).
- R** Evitar el consumo simultáneo de kava e ISRS en particular paroxetina cuya potenciación es causa de hiponatremia en el adulto mayor.
- R** No usar kava y venlafaxina para evitar mayor efecto del fármaco, cuya prescripción es baja para el tratamiento de la depresión del adulto mayor. Sin embargo, es causa de elevaciones tensionales y está contraindicado en adultos mayores hipertensos. En un estudio controlado con tres grupos kava no mostró

E

Kava ha mostrado evidencia de aumentar el efecto de las fenotiazinas, clorpromazina, prometazina cuando en forma simultánea se prescriben antihistamínicos.

R

Evitar el consumo de kava y antihistamínicos cuando se prescriben fenotiazidas las cuales se indican en el adulto mayor en casos de psicosis y en delirio somatoformo o de Ek-Bom

E

Kava actúa a nivel de varias isoformas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A9, y 4A11). Induciendo o inhibiendo la farmacocinética de fármacos que utilizan esta vía metabólica fase 1 a nivel hepático.

R

Evitar el consumo simultáneo de kava con fármacos que utilizan las isoformas de CYP450 antes señaladas con objeto de evitar tanto mayor eficacia o disminución de la misma de los diferentes medicamentos.

E

Kava potencia el efecto sedativo de la valeriana.

R

Kava no debe utilizarse con ningún otro producto herbal en adultos mayores a los que se les prescriben fármacos que utilizan la vía enzimática CYP450, del metabolismo hepático (fase 1).

E

Por la evidencia demostrada de kava para incrementar los efectos sedativos de los anestésicos, su empleo simultáneo no se recomienda.

R

Evitar por lo menos 24 horas el consumo de kava previo a llevarse a cabo procedimiento quirúrgico en el adulto mayor.

E

Valeriana es una planta de temperaturas templadas de América, Europa y Asia. Se utiliza para el tratamiento de trastornos del sueño. Los efectos de la valeriana se deben a varios productos, no obstante los sesquipertenos se consideran su producto activo. Su utilización tiene un efecto dosis-dependiente en la sedación-hipnosis. Sus acciones son secundarias a la modulación neurotransmisora del GABA y fisiológica de receptores.

E

En animales de laboratorio hay evidencia que valeriana incrementa el tiempo del sueño inducido por barbitúricos.

R

Debe evitarse el consumo simultáneo de valeriana y barbitúricos para minimizar el efecto sedativo del fármaco.

E

Existe evidencia que la supresión del consumo de valeriana, causa manifestaciones clínicas similares a supresión por benzodiazepinas (síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas); caracterizado por delirium y complicaciones cardíacas. Datos documentados en pacientes postoperados. Se obtiene adecuada respuesta terapéutica a base de benzodiazepinas.

R

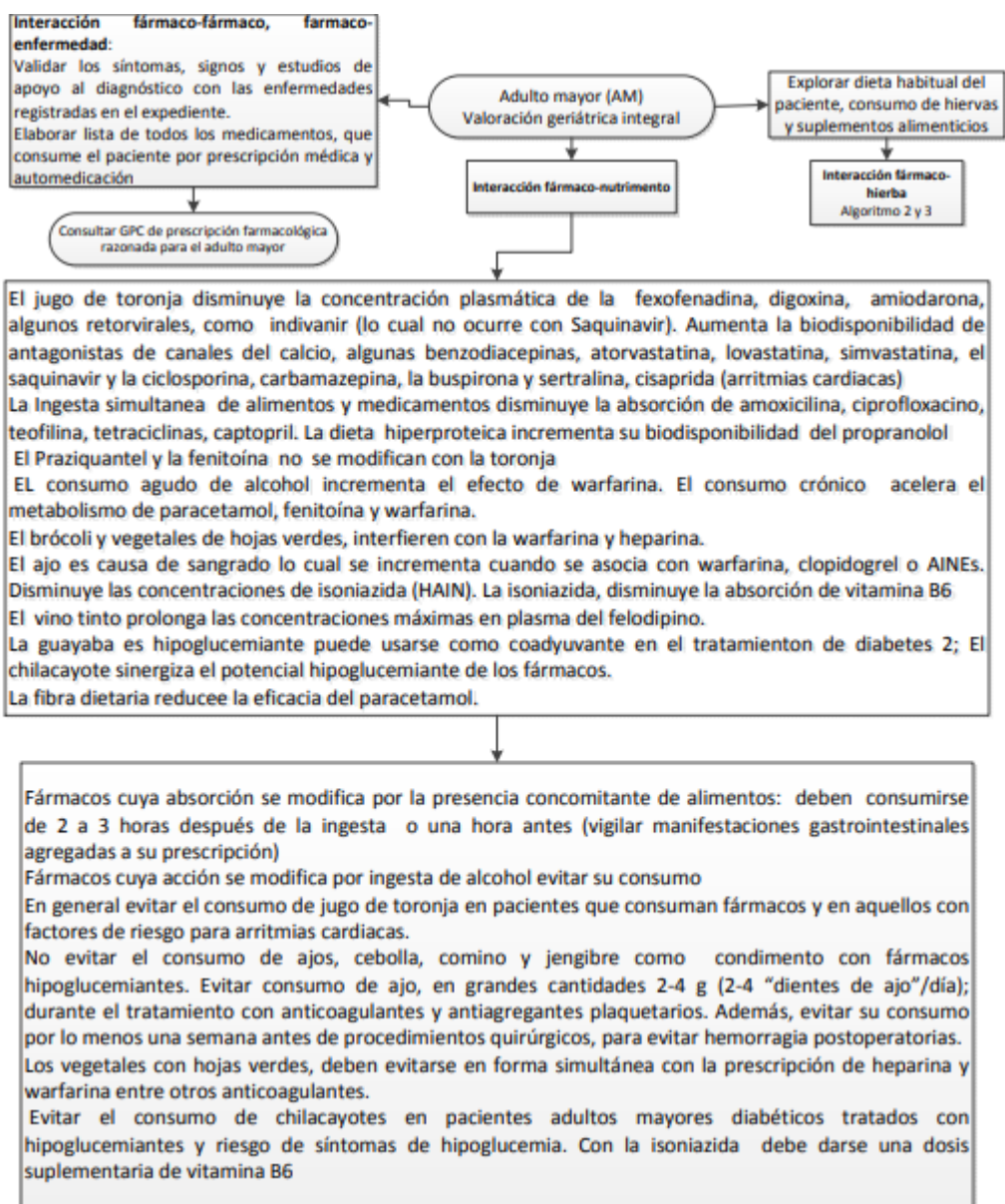
Debe investigarse en la historia farmacológica y dietaria del adulto mayor, el consumo de productos herbales con objeto de evitar complicaciones en el postoperatorio, sobre todo cuando se presenta delirium cuyo pronóstico dependerá de corregir la causa que lo origine.

Ante datos clínicos que apoyen la presencia de manifestaciones de supresión por benzodiazepinas, tratarla como tal. En el adulto mayor el delirium de este origen es una de las pocas indicaciones de la prescripción de benzodiazepinas para el tratamiento del delirium, se deben emplear por su vida media: lorazepam, bromazepam, con menor frecuencia clonazepam. Queda descartado diazepam por larga biodisponibilidad en el adulto mayor (120 horas)

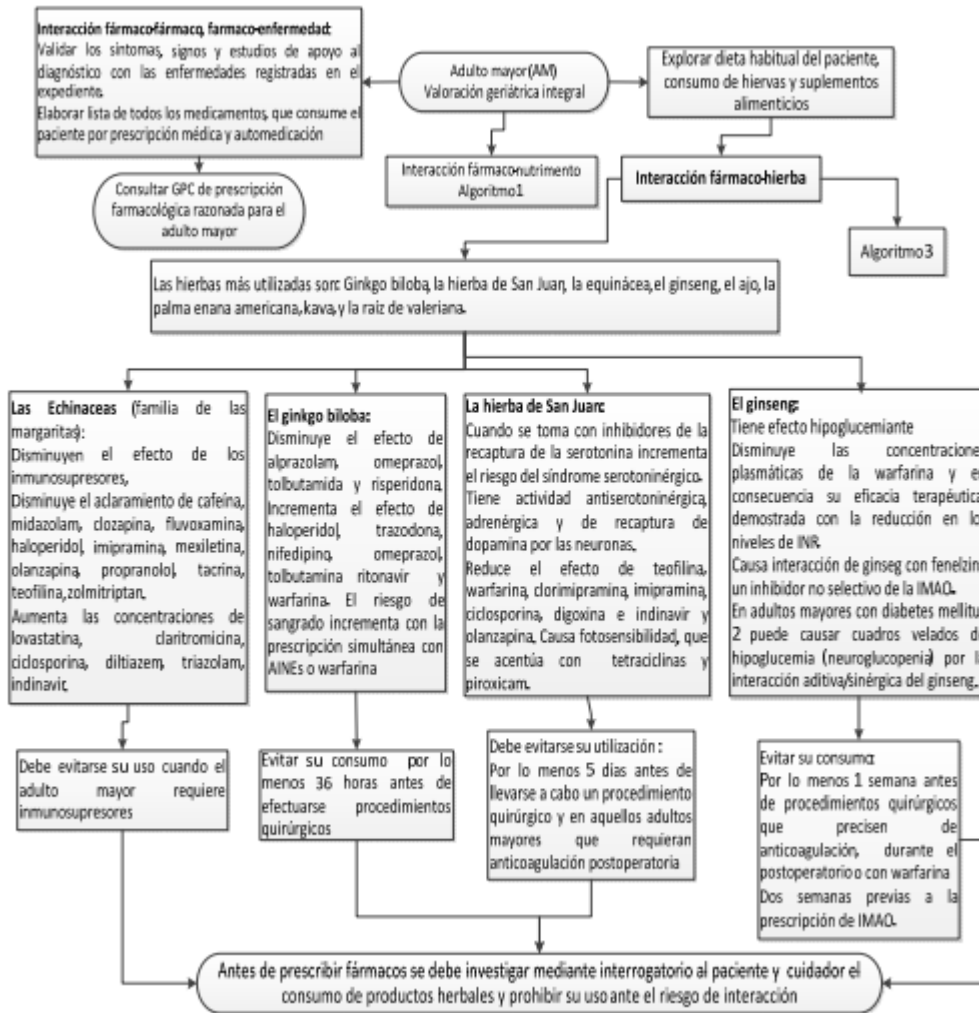
Cambios fisiológicos a considerar debidos al envejecimiento que pueden afectar en el consumo de medicamentos

Ritmos fisiológicos	Homeostasis:	Barreras de defensa
<p>Alteración y disminución de amplitud de los ritmos de cortisol plasmático, temperatura corporal y acortamiento del ciclo sueño-vigilia. Además, los ciclos se desincronizan (melatonina, hormona del crecimiento, gonadotropinas). Disminuye la capacidad de variar la frecuencia cardiaca y presión arterial ante situaciones de estrés.</p>	<p>Hay mayor susceptibilidad a la hipo o hipertermia, ya que los ancianos producen menos calor por kilo de peso. Producen menos calofríos y tienen menos capacidad de vaso contricción con el frío, y vaso dilatación menos eficiente para sudar. Regulan mal el agua corporal y tienen menos sensación de sed por lo que fácilmente se deshidratan.</p>	<p>La disminución de acidez de la piel altera la flora bacteriana, que junto al adelgazamiento facilita pequeñas erosiones y favorecen las infecciones de piel. Hay menos producción de mucus en la vejiga y los bronquios, lo que permite que microorganismos se adhieran a su superficie, favoreciendo la infección. La respuesta de producción de anticuerpos está disminuida y hay cambios en la sensibilidad y función de los macrófagos, que son claves en la regulación de la respuesta inmune.</p>

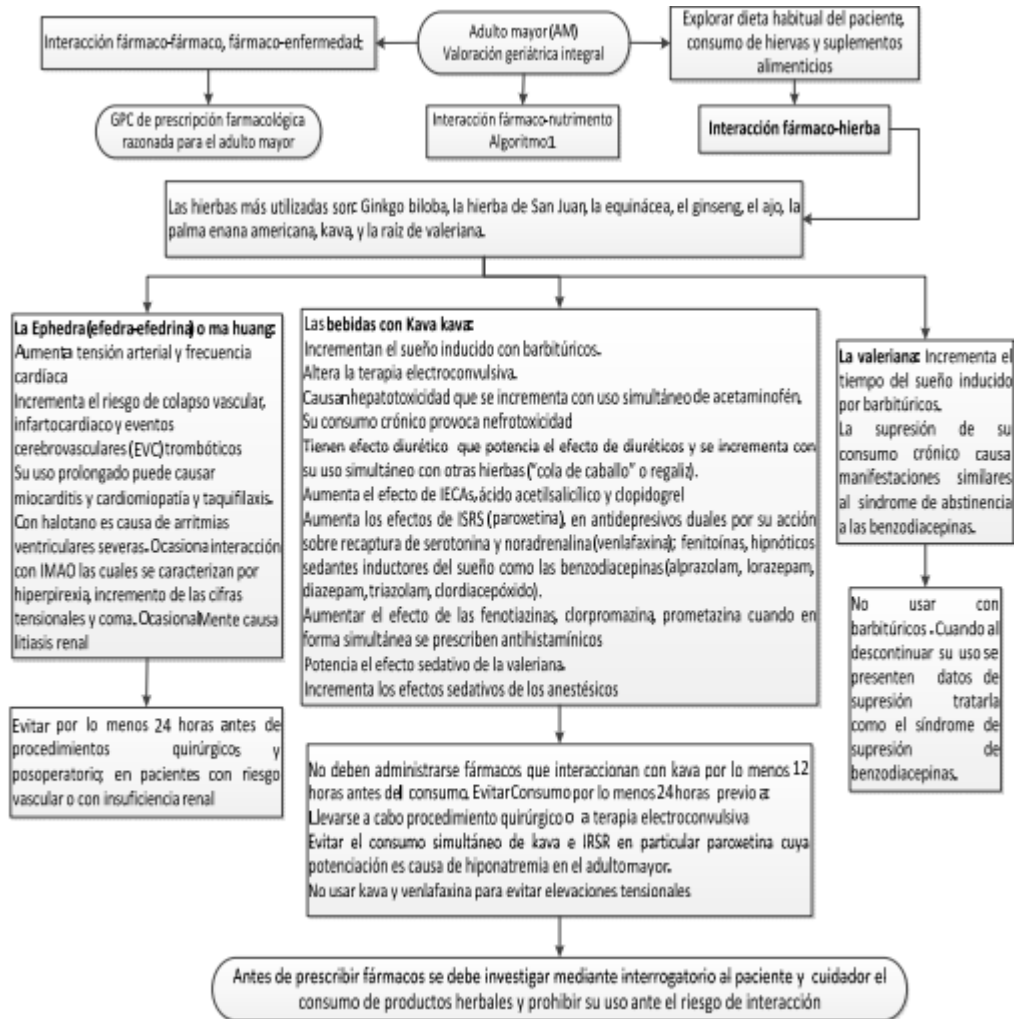
Algoritmo 4 Interacción fármaco-nutrimiento



Algoritmo 5 interacción fármaco-hierba



Algoritmo 6 Posible interacción fármaco-hierba



Anexo 2. Infografía

El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública

Deureticos de ASA
Empleados como monoterapia de primera línea en la hipertension
Diureticos tiazidicos
uso en antecedentes de Gota

Consecuencias: Existen alternativas mas seguras y efectivas

Clordiazepoxido, Flurazepam, Nitrazepam, Clorazepato
Indicado con el uso prolongado
Neurolepticos
Uso prolongado a largo plazo

riesgo de confusion, hipotension, caidas

AINE (Antiinflamatorios no esteroideos)
Uso insuficiencia renal, Uso en insuficiencia cardiaca

Riesgos de empeoramiento de la hipertension
Riesgos de empeoramiento en la insuficiencia renal
Riesgo de empeoramiento en la insuficiencia cardiaca

Inhibidores de la bomba de protones
Uso en enfermedad ulcerosa peptica

la sociedad,
que debe adaptarse a ello para
mejorar al máximo la salud
de las personas mayores,

*Infografía realizada al final de la investigación con el propósito de informar y concientizar al público en general sobre los criterios stopp-start en el mejoramiento de la salud de las personas de la tercera edad.

Referencias:

1. Instituto Nacional del Cáncer (2019). Diccionario del cáncer. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/farmacocinetica>
- 2.3 Colaboradores de EcuRed (9 abril 2015). Farmacodinámica. Cuba. Recuperado de: <https://www.ecured.cu/Farmacodin%C3%A1mica>
4. Salguero, E., et al (2018). Los criterios STOPP/START más frecuentes en España. Una revisión de la literatura. Revista Española de Geriátria y Gerontología, 2018-09-01, Volumen 53, Número 5, Páginas 274-278. Recuperado de: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S0211139X1830547X>
5. Blanco, R., et al. (2018) Evaluación de la actualización de los criterios STOPP-START en atención primaria. España: Medicina de Familia - SEMERGEN, 2019-04-01, Volumen 45, Número 3, Páginas 180-186. Recuperado de: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S1138359318304258>
6. Cruz-Esteve, I., et al. (marzo 2017). Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). Atención Primaria, 2017-03-01, Volumen 49, Número 3, Páginas 166-176. Recuperado de: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S0212656716301950>
7. Silveira, E. et al. (2014). Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. España: Revista Española de Geriátria y Gerontología. 2015;50 (2):89-96. Recuperado de: C:/Users/Usuario/Downloads/S0211139X14002236%20(1).pdf
8. INEGI. (2020). Resultados del censo poblacional 2020. 15/11/2021, de INEGI Sitio web: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/edad2019_Nal.pdf
- 9, figura1,2. Rosa G. Rojas V. & Ham R. (2015). Envejecimiento por cohortes de la población mexicana de 60 años de edad y más en 2010. 17/11/2021, de INEGI Sitio web: <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2015/05/05/envejecimiento-por-cohortes-de-la-poblacion-mexicana-de-60-anos-de-edad-y-mas-en-2010/>
10. Gutierrez L., Avila A., Vargas M., Negrete M., Medina R., Avila L., Castillo O. & Plata E. (2019). Boletín Instituto Nacional de Geriátria . 17/11/2021, de Instituto Nacional de Geriátria Sitio web: http://www.anmm.org.mx/PESP/archivo/INGER/Boletin_Abril2019.pdf
9. López O., Castro J., Salgado H., Delgado F. & Mejía R. (2020). Criterios start-stop. 15/11/2021, de Secretaria de Salud Sitio web: <https://www.salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/2018-2024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/BOLETINES%20USO%20RACIONAL%20MEDICAMENTOS/2019/Boletin%20%20STOPP%20START%20jul19.pdf>
10. Organización Mundial de la Salud (mayo 2017). Temas de salud: Envejecimiento. Recuperado de: <https://www.who.int/topics/ageing/es/>

11. Delgado, S., et al. (2009). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española Geriátria y Gerontología*. 2009; 44(5):273–279. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdfS0211139X09001310>

12. Cruz-Esteve, I., et al. (marzo 2017). Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Atención Primaria*, 2017- 03-01, Volumen 49, Número 3, Páginas 166-176. Recuperado de: <https://www-clinicalkeyes.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S0212656716301950>

13, cuadro a y b: Mejía R., Francisco D. & Salgado H.. (2019). CRITERIOS START-STOPP. 11/04/2022, de Secretaría de Salud, Sitio web: <https://www.salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/20182024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/BOLETINES%20USO%20RACIONAL%20MEDICAMENTOS/2019/Boletin%20%20STOPP%20START%20jul19.pdf>

14. Matell MS, Jacoby J. Is there an optimal number of alternatives for Likert Scale items? 1: Reliability and validity. *Educ Psychol Meas*. 1971; 31:657–74.

15. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960; 20:37–46.

16. La Estrategia de envejecimiento activo: de la teoría a la práctica clínica. Artículo especial. Disponible en: <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v16n3sup1/v16n3sup1.pdf>

17. Criterios STOPP-START: Gallagher P Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46:72-83. La versión en español la encontramos en: E. Delgado Silveria et al.

18. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44(5): 273-9. top tips for GPs – Strategies for safer prescribing. National Institute for Health & Clinical Excellence, 2011.

19. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 52.aed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2006

Cuadro C, 20, 21, 22, 23, 24, 25. (Bondon-Guitton E., Bagheri H., et. Al.): Bondon-Guitton E., Bagheri H., Brefel C. & Montastruc J. (2011). Drug-Induced Parkinsonism: A Review of 17 Years' Experience in a Regional Pharmacovigilance Center in France. 27/12/2021, de Laboratoire de Pharmacologie Medicale et Clinique Sitio web: <documentos%20criterios/Casos%20clinicos%20geriatricos%20evaluar/Parkinson%20por%20farmacos.pdf>

Algoritmo 1, 2, 3, Figura 1, 2, Cuadro 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7: Secretaría de Salud. (2012). Prescripción farmacológica pensada para el adulto mayor. 11/04/2022, de Gobierno de México Secretaría de salud Sitio web: <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/IMSS-558-12.pdf>

26, 27, 28, 29; algoritmo 4, 5, 6: González J., Dávila T., Zaldívar J. & et. al.. (2013). INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES en la atención del adulto mayor.

12/04/2022, de IMSS
<https://imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/688GER.pdf>

Sitio

web: