

## ENFERMEDADES COEXISTENTES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS PRESENTACION DE UN CASO

Angulo O<sup>1</sup>. Ospino A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Anestesiólogo, Universidad Metropolitana, oscarangulob@hotmail.com

<sup>2</sup> Residente II año Anestesiología

### ABSTRACT

**Objectives:** Report a case such as comorbidity and drug interactions may influence the choice of anesthetic technique.

**Case description:** A male patient aged 73 years admitted to the emergency room with multiple trauma, mild traumatic brain injury, fractured left hip, the management is performed in intensive care unit where he graduated to management 24 hours after hospitalization with phenytoin, haloperidol, dipyron, omeprazole. No history of hypertension, EPOC, diabetes, smoking (+), debuts on the third day with high blood pressure that does not yield to initial treatment with captopril, losartan, meriting anlodipino, metoprolol, prazosin, furosemide, later he underwent neurosurgery craniotomy performed more drain bi frontal hygromas and haematomas, procedure performed under general anesthesia, the twelfth day of stay, with good postoperative outcome. At the sixteenth day debut BHR box, which need handling with inhaled salbutamol, intravenous hydrocortisone, inhaled ipratropium bromide, inhaled beclomethasone, characterized clinically by episodes of crisis and hypertension. Eventually leads to orthopedic surgery for fracture fixation performed left hip bone graft procedure performed under general anesthesia on the twenty-day stay. The patient goes high for neurosurgery and orthopedics at the thirtieth day with reference to internal medicine for hypertension and EPOC.

**Keywords:** druginteraction, coexistingdise asesanesthesia.

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** Reportar un caso clínico, como las enfermedades coexistentes y las interacciones medicamentosas pueden influir en el manejo intra y pos operatorio de un acto anestésico.

**Sede:** INSTITUTO DE NEUROCIENCIA DE LA COSTA. CLINICA DEL SOL.

**Descripción del caso:** paciente masculino de 73 años edad que ingresa al servicio de urgencias por politraumatismo, trauma craneoencefálico moderado, fractura de cadera izquierda, se realiza el manejo en unidad de cuidados intensivo de donde egresa 24 horas después a manejo en hospitalización con fenitoina, haloperidol, dipirona, omeprazol. Sin antecedentes de hipertensión arterial, EPOC, diabetes, fumador (+), presenta al tercer día hipertensión arterial que no cede al manejo inicial con captopril, losartan, ameritando anlodipino, metoprolol, prazocina, furosemida, posteriormente es intervenido por neurocirugía que realiza craneotomía mas drenaje de higromas bi frontales y hematomas epidurales, procedimiento realizado bajo anestesia general balanceadasin complicaciones al décimo segundo día de estancia, con buena evolución postquirúrgica. Al decimo sexto día presenta cuadro de hiperreactividad bronquial, que amerita

manejo con salbutamol inhalado, hidrocortisona intravenoso, bromuro de ipratropium inhalado, beclometasona inhalado, cuadro clínico caracterizados por episodios de crisis asmáticas y hipertensión arterial. Finalmente se lleva a cirugía por ortopedia que realiza osteosíntesis de fractura de cadera izquierda mas injerto óseo, procedimiento realizado bajo anestesia general balanceada sin complicación a los veintiséis días de estancia. El paciente sale de alta por neurocirugía y ortopedia al treintavodía con remisión a medicina interna con diagnóstico: Hipertensión arterial y EPOC.

**Palabras clave:** interacción medicamentosa, anestesia en enfermedades coexistente.

**Caso clínico:** paciente masculino 73 años de edad, que ingresa al servicio de urgencia por politraumatismo secundario a accidente de tránsito. 60 minutos antes curso con pérdida de conocimiento que recupera minutos después, cefalea intensa, vomito, otorragia izquierda, limitación a la movilidad de la pelvis y pierna izquierda.

Antecedentes. Niega hipertensión arterial, asma, alergias, diabetes, convulsiones, fumador (+)

Examen físico. Consciente, orientado, signos vitales presión arterial 125/75mmhg, frecuencia cardiaca 75 latidos x min, frecuencia respiratoria 18 x min, temperatura 37grados centígrados, peso 70 kg. Dolor a la palpación en tabla ósea externa parietal izquierda, otorragia izquierda, dolor a la palpación de cresta iliaca izquierda e imposibilidad a la movilización pierna izquierda por intenso dolor. Glasgow 14/15. Diagnóstico de ingreso: politraumatismo, trauma craneoencefálico moderado, conmoción cerebral, fractura cadera izquierda. Se ordena traslado a unidad de cuidados intensivos, se estabiliza hemodinamicamente, se ordenan para clínicos, Rx cráneo, Rx columna cervical, torax, lumbosacra, miembros inferiores, TAC cráneo, ecografía abdominal total. Valoración por neurocirugía, cirugía general, ortopedia.

TAC de cráneo simple reporta hematomas laminares epidural parietal izquierdo y subdural temporoparietal derecho, hemorragia subaracnoidea tentorial derecha y RX fractura de cadera izquierda. Diagnóstico de egreso de unidad de cuidados intensivos. Se ordena, ranitidina, fenitoina, haloperidol.

A las 36 horas de estancia hospitalaria presenta cifras de presión arterial 200/110mmhg, se ordena captopril, se suspende a las 24 horas y se cambia por losartan, al cuarto día se ordena anlodipino,

por presión arterial alta, al séptimo día con cifras 190/100mmhg, se ordena metoprolol, omeprazol, se cambia a fenitoina sódica. El día once con cifras 180/100, se ordena prazocina por presión arterial inestable, día doceavo se ordena tramadol, día trece con cifras de 170/95mmhg de presión arterial, se aplica catéter central y se programa para cirugía; craneotomía mas drenaje de higromas bi frontal y hematomas epidurales. Ingres a quirófano con resultado de laboratorio hemoglobina 12.5 gr/dl, hematocrito 35.5%, plaquetas 416.000, TP, TPT, glicemia, BUN, creatinina, urea, electrolitos séricos, gases arteriales, EKG dentro de límites normal. Procedimiento realizado bajo anestesia general balanceada (inducción midazolam, fentanilo, tiopental, mantenimiento, sevoflurano, remifentanil), sin complicación. Traslado habitación con órdenes médicas sin modificación. Día dieciséis presenta cuadro de hiperreactividad bronquial, se ordenan micro nebulizaciones con salbutamol inhalado, hidrocortisona, bromuro de ipratropium, se suspende metoprolol. Día veintidós se ordena beclometasona inhalado, furosemida, por presentar episodios de bronco espasmos y cifras tensionales inestables. Día 27 con normalización de presión arterial y mejoría del cuadro pulmonar se programa para cirugía; Reducción con osteosíntesis de fractura de cadera izquierda mas injerto óseo. Ingres a quirófano con resultado de laboratorio hemoglobina 12 gr/dl, hematocrito 35%, plaquetas 360.000, TP, TPT, glicemia, BUN, creatinina, urea, electrolitos séricos, gases arteriales, EKG dentro de límites normal. Procedimiento realizado bajo anestesia general balanceada. (inducción midazolam, fentanilo, tiopental, vecuronio, mantenimiento, sevoflurano, remifentanil), sin complicación. Finalmente el paciente es dado de alta por neurocirugía, ortopedia al día 30 de estancia hospitalaria, con remisión a medicina interna

con los diagnósticos de egresos: hipertensión arterial, EPOC.

## INTRODUCCIÓN

Las interacciones medicamentosas definidas como la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro, pueden ser causa de fracasos terapéuticos y/o posibles problemas iatrogénicos si se prescriben conjuntamente dos o más medicamentos con posibilidad de interacción. La administración de fármacos de forma simultánea es una situación frecuente en la práctica clínica diaria dado que las propias enfermedades a menudo implican la utilización de varios fármacos o porque los pacientes sufren diversas afecciones concomitantes que deben tratarse con medicamentos. Las estadísticas muestran riesgo de interacciones medicamentosas en el 5% de los pacientes que consumen hasta 5 fármacos y que aumenta al 25% en pacientes que utilizan más de 10 fármacos.

Los primeros estudios sobre la modificación del efecto farmacológico de un fármaco por la administración de otro datan de los años 40, con Dry y cols. En 1960, el International Pharmaceutical Abstracts, incluyó el término interacción en reacción adversa a medicamento. En 1970 se crea la primera base

de datos, FORTRAN, sobre (incompatibilidades terapéuticas) que recogía 10.000 interacciones fármaco – fármaco. En 1978, Greenlaw y Zelles describieron un sistema informático de detección de interacciones farmacológicas, Pharmacy Automated Drug Interaction Screening (PADIS) que contiene 24.000 interacciones de fármacos utilizados en los Estados Unidos.

Su mecanismo de producción pueden ser; farmacéuticas, farmacocinéticas, farmacodinámicas, siendo la farmacocinética, metabólica hepática de fase I (oxido-reducción e hidrólisis), la que centra los mayores estudios, la inducción o la inhibición del sistema enzimático citocromo P-450. Las isoenzimas CYP2D6 y la CYP3A4, las más estudiadas por ser las responsables del metabolismo del 90% de todos los fármacos utilizados con mayor frecuencia. Estudios de farmacogenética han determinado polimorfismos genéticos, lo que significa que existen 3 tipos de individuos diferentes; metabolizador normal, metabolizador lento y los metabolizadores ultrarrápidos. Algunos ejemplos de fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático. Ver cuadro.

Los fármacos antihipertensivos son metabolizados en el hígado principalmente por las enzimas del citocromo P450, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2D19. Tabla 1

Fármacos	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	NO-CYP450	no-metabolización
Beta-bloqueantes	Metoprolol Timolol Labetalol Propranolol Carvedilol	Carvedilol	Propranolol	Bisoprolol	Atenolol Esmolol	Nadolol Sotalol
Calcio-antagonistas				Amlodipino Nimodipino Nifedipino Verapamilo Diltiazem		
IECA II	Captopril			Enalapril		Lisinopril
ARA II		Losartan Irbesartan			Valsartan	Candesartan
Bloque/ alfa adrenergico					Prazosina	Hidroclorotiazida
tiazidas		Torasemida			Espironolactona	

**Discusión:**

En los humanos se han caracterizados 25 a 30 citocromo P450, se nombran con el prefijo (CYP), seguido del numero que designa la familia, una letra que indica la isoforma o subfamilia y un número que marca el Gen productor. (Las 3 familias más importantes involucradas en el metabolismo de los fármacos CYP1, CYP2, CYP3)

Citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, son las responsables del metabolismo del 90% de todos los fármacos existentes, el citocromo P450 CYP2D6, tiene 6 polimorfismos genético, el CYP3A4, tiene 2, lo que significa que existen individuos que metabolizan más rápidamente un fármaco que otros.

Inducción enzimática: Acelera el metabolismo del fármaco afectado y, por tanto, sus concentraciones plasmáticas disminuyen y provocando un descenso en su eficacia terapéutica. Depende de la dosis del fármaco y aparece en días o semanas.

Inhibición enzimática: disminuye el metabolismo del fármaco y provoca un aumento de las concentraciones farmacológicamente activas, puede conllevar a la toxicidad, se establece de forma rápida y es el mecanismo mas frecuente en las interacciones adversas de toxicidad clínicamente relevantes.

Los fármacos Beta-bloqueadores, cardiosselectivos como el metoprolol pierden la selectividad en individuos fumadores y cuando se administran concomitantemente con fármacos que inhiben o inducen la enzima del CYP, que lo metaboliza.

La elección de una técnica anestésica en pacientes que serán sometidos a cirugías ortopédicas, especialmente en cirugías de extremidades inferiores. Múltiples estudios demuestran una reducción importante de la hemorragia intraoperatoria durante la artroplastia total de la cadera practicada bajo bloqueo neuroaxial central en comparación con la anestesia general, influido quizá por la caída de la presión arterial media, la redistribución del flujo sanguíneo a vasos de mayor calibre y una presión venosa reducida localmente. Con ventajas posoperatoria cuando se continúa la anestesia local epidural para analgesia.

La anestesia general utilizando la hipotensión deliberada como forma para reducir el sangrado quirúrgico se recomienda cuando los beneficios superen los riesgos.

La valoración preoperatoria es crucial para la preparación y ejecución del plan anestésico. La hipertensión arterial, es el problema médico mas prevalente en individuos de edad avanzada sometidos a cirugías ortopédicas, los hipertensos muestran más fluctuaciones de la presión arterial en el intraoperatorio, comparados con los normotensos. Tabla 2.

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Metaboliza	Haloperidol Lidocaina Verapamilo Teofilina propranolol	Amiodarona Aines Fenitoina Losartan	Lansoprazol Omeprazol Propranolol	Bloqueantes B Tramadol Narcóticos Nicotina Metoprolol haloperidol omeprazol captopril	Alcohol Cafeina Sevoflurano Teofilina	Midazolam Anlodipino fluconazol ketoconazol enalapril verapamilo nifedipino
Inductores	Fenitoina Fenobarbital Omeprazol Tabaco	Alcohol Dexametasona Fenobarbital	Barbituricos	Fenobarbital Fenitoina Ritonavir	Alcoholismo isoniacida	Dexametasona Prednisona Fenitoina

Inhibidores	Eritromicina Ketoconazol Omeprazol quinolonas	Amiodarona Fluconazol Omeprazol Ritonavir ketoconazol	Amiodarona fluvastatina Ritonavir ketoconazol	Amiodarona Metadona Haloperidol Ritonavir	Disulfiram	Diltiacen Macrolidos Omeprazol Metronidazol Nifedipino
-------------	--	---	--	--	------------	--

### Conclusión:

Las interacciones medicamentosas es una realidad común en pacientes que padecen enfermedades que ameritan la utilización de una terapia poli farmacéutica racional, y que puede resultar beneficiosa si se conoce el metabolismo de los fármacos o en su defecto el desconocimiento puede ser causante de tratamiento ineficaz y en ocasiones yatrogenias.la farmacogenetica busca determinar los polimorfismos genéticos relacionados con las isoenzimas del citocromo P-450, quizás en un futuro poder evitar los tratamientos empíricos y altos costos en la poli terapia farmacológica para la hipertensión arterial.

El caso clínico esta relacionado con interacción medicamentosa, que conllevan a fracaso del tratamiento de la hipertensión arterial y el uso de antihipertensivos que pueden en ocasiones actuar como agonistas inversos en pacientes con EPOC, especialmente en asma bronquial del cual el paciente no acuso antecedentes al ingreso.

La elección de la técnica anestésica en un paciente como el descrito en el caso clínico seguirá siendo un reto y tema de discusión para el anestesiólogo quien tendrá como referencia la valoración pre anestésica como herramienta clave para tomar la decisión. Sin olvidar que los mecanismos de defensa principales en la hipovolemia son el estimulo simpático y el sistema renina angiotensina.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A, Aleixandre y M. puerro. Metabolismo y excreción de los fármacos. En: P.Lorenzo, A moreno, J.C. leza, I Lizasoain, M.A Moro. Farmacología básica clínica 17ª. Edición/velazques; P. Lorenzo. 2004
2. A, Teleira, A. Portoles y M.M. Garcia-Arenillas. Interacciones medicamentosas,

fármacos-alimentos y fármacos-pruebas de laboratorio. En: P.Lorenzo, A moreno, J.C. leza, I Lizasoain, M.A Moro. **Farmacología básica clínica 17ª. Edición/Velázquez;** P. Lorenzo. 2004

3. Routledge PA. Adverse drug reactions and interaction: mecanismos, risk factors, detection, management and avoidance. En: stephens MDB, ed. The detection of new adverse drug reactions, 4a ed. New York: M Stockton press; 59-86.
4. Portoles A, Moreno A. Interacciones de los fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Rodes J, Guardia tratado de medicina interna. Barcelona Masso, 1997; 795-802
5. Robert K. Stoelting, Stephen F. dierdorf. Anestesia y enfermedades coexistentes.version en español de la 4ªedición de la obra en ingles: Anesthesia and Co-Existing disease.
6. Denise J. Wedel y Terese T. Horlocker. Anestesia para cirugia ortopedica. En Ronald D Miller. Anesthesia seventh edition, edición en español 2005.
7. American Pharmacists Association; National Association of Chain Drugs Stores Foundation. Medication Therapy Management in community pharmacy practice: core elements of an MTM service. J Am Pharm Assoc. 2005;45:573—9.
8. M.J. Rodríguez Arcas, E.García-Jiménez, F.Martínez-Martínez y P.Conesa-Zamora.Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos: En Farmacia hospitalaria revista 28 de mayo 2010.
9. Marteau JB, Gambier N, Jeannesson E, Siest G, Visvikis-Siest S. Pharmacogenomics and antihypertensive drugs: a path towards personalized medicine. Per Med. 2007;4:393-412.