



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES POLIMEDICADOS CON
ENFERMEDADES CRÓNICAS

LORENTZEN SALVATIERRA KERLY YAMILETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES POLIMEDICADOS CON
ENFERMEDADES CRÓNICAS

LORENTZEN SALVATIERRA KERLY YAMILETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES POLIMEDICADOS CON
ENFERMEDADES CRÓNICAS

LORENTZEN SALVATIERRA KERLY YAMILETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VALVERDE DURAN SERGIO ANDRES

MACHALA, 27 DE ABRIL DE 2021

MACHALA
27 de abril de 2021

Farmacovigilancia en pacientes polimedicados con enfermedades crónicas

por Kerly Yamileth Lorentzen Salvatierra

Fecha de entrega: 18-may-2021 06:06p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1589123399

Nombre del archivo: KERLY_LORENTZEN_S.pdf (100.48K)

Total de palabras: 2448

Total de caracteres: 14593

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, LORENTZEN SALVATIERRA KERLY YAMILETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES POLIMEDICADOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de abril de 2021



LORENTZEN SALVATIERRA KERLY YAMILETH
0706115375

RESUMEN

La investigación bibliográfica de este trabajo se basó en el análisis del caso de un paciente con múltiples enfermedades, entre ellas algunas catalogadas como enfermedades crónicas, dicho paciente recibía once medicamentos por día, siendo un paciente polimedicado, por esta razón se plantearon como objetivos identificar dichas interacciones medicamentosas y plantear estrategias para evitar la aparición de nuevas enfermedades que puedan comprometer aún más la salud del paciente. Dentro de las interacciones identificadas se logró determinar que algunas de estas podrían causar problemas graves a la salud del paciente como por ejemplo la aparición de episodios hemorrágicos, reducción de la biodisponibilidad del medicamento, aumento del efecto sedante, aumentando el riesgo de depresión respiratoria entre otras, y para evitar la aparición de estas condiciones que agravaría la salud del paciente se plantearon estrategias farmacológicas como por ejemplo, espaciar el tiempo de administración del medicamento, sugerir pruebas de laboratorio, cambiar el medicamento prescrito y ajustar la dosis de administración del medicamento

Palabras claves: farmacovigilancia, polimedicación, interacción medicamentosa

ABSTRACT

The bibliographic research of this work was based on the analysis of the case of a patient with multiple diseases, including some classified as chronic diseases, this patient received eleven medications per day, being a polymedicated patient, for this reason, the objectives was to identify these drug interactions and to propose strategies to prevent the emergence of new diseases that could further compromise the patient's health. Among the interactions identified, it was determined that some of these could cause serious problems to the patient's health, such as the appearance of hemorrhagic episodes, reduction of the bioavailability of the drug, increase of the sedative effect, increasing the risk of respiratory depression, among others, and to avoid the appearance of these conditions that would aggravate the patient's health, pharmacological strategies were proposed, such as spacing the time of drug administration, suggesting laboratory tests, changing the prescribed drug and adjusting the dose of drug administration.

Key words: pharmacovigilance, polymedication, drug-drug interaction.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1.	INTRODUCCIÓN	6
1.1.	OBJETIVOS	7
1.1.1.	OBJETIVO GENERAL	7
1.1.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
2.	MARCO TEÓRICO	8
2.1.	FARMACOVIGILANCIA	8
2.2.	PACIENTES POLIMEDICADOS	8
2.3.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	9
2.4.	PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS	9
3.	CASO PRÁCTICO A RESOLVER	10
3.1	METODOLOGÍA	11
3.2	ANÁLISIS DEL CASO PRÁCTICO	11
4.	CONCLUSIÓN	13
	BIBLIOGRAFÍA	14

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son insumos indispensables para la atención de la salud del paciente; sin embargo, es bien conocido que además de los numerosos beneficios que aportan en la condición tratada, la relación beneficio/riesgo derivada sigue generando gran preocupación entre los pacientes, los miembros del área de la salud y las entidades reguladoras dada la frecuente aparición de reacciones adversas asociadas han potenciado el cuidado de los pacientes para evitar que sus condiciones de salud empeoren¹.

Ante esta problemática mundial, la seguridad de los fármacos se ha convertido en prioridad absoluta dentro del área de la salud; lo que se traduce en adoptar un sistema bien estructurado y organizado de farmacovigilancia, una rama de la farmacología cuyo objetivo es alcanzar el uso razonable de los medicamentos comercializados para salvaguardar la seguridad del paciente².

Dentro de la farmacovigilancia, la polimedicación es uno de los puntos que más atención requiere. El paciente polimedcado presenta un mayor riesgo de desencadenar reacciones adversas a los medicamentos (RAM) provocando efectos clínicos graves como cascada terapéutica, interacciones medicamentosas, mala CVRS (calidad de vida relacionada con la salud), deterioro funcional, mayor frecuencia de hospitalización e incremento de la morbilidad y mortalidad del paciente. Desafortunadamente este es un fenómeno frecuente que aumenta con la edad y cuya prevalencia ha crecido exponencialmente en los últimos años, al igual que su morbilidad y mortalidad asociadas^{3,4}.

La polimedicación y las interacciones medicamentosas van de la mano y, al igual que la polimedicación, la interacción fármaco-fármaco también es un aspecto clínicamente relevante en la farmacovigilancia. En algunos casos, la coadministración de medicamentos interactuantes puede resultar beneficiosa al potenciar el efecto terapéutico de cada medicamento. Sin embargo, dicha interacción también puede resultar en efectos perjudiciales, ya sea por la aparición de RAM o por una respuesta terapéutica insuficiente que compromete la salud del paciente. Por ello, la prevención, identificación y tratamiento de las interacciones medicamentosas también se han vuelto prioridad dentro del área de la salud^{5,8}.

En el caso especial de los pacientes con enfermedades crónicas (EC), quienes en su gran mayoría son polimedcados, un seguimiento farmacológico resulta imprescindible para evitar que se produzcan efectos secundarios, RAM y probables interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la vida del paciente⁹. Según el INEC (Instituto Nacional de Estadística y

Censos), en el año 2019, el 52.4% de muertes registradas se atribuyeron a las EC, siendo la enfermedad isquémica del corazón la principal causa de mortalidad a nivel nacional (11.8% de muertes totales)^{10,11}.

Ante este desfavorable panorama, la implementación de un sistema de farmacovigilancia le proporciona las herramientas necesarias, tanto el farmacéutico como a los profesionales de atención primaria, para desarrollar las pautas adecuadas en el tratamiento de las EC y, por defecto, obtener mejores resultados en la farmacoterapia aplicada garantizando la seguridad del paciente^{1,8,12,13}.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados con enfermedades crónicas a través de la revisión bibliográfica para la prevención de nuevas condiciones médicas que comprometan su salud.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar posibles interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados.
- Plantear estrategias farmacológicas para evitar nuevas complicaciones en pacientes polimedicados con enfermedades crónicas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. FARMACOVIGILANCIA

Según la OMS la farmacovigilancia se define como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos”¹⁴. Este sistema de seguridad abarca las RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos) producidas por los medicamentos, los errores de medicación o dosificación, los medicamentos falsificados, su falta de efectividad, el uso indebido y/o abuso, la interacción medicamentosa, entre otros. También involucra la vigilancia de la seguridad de medicamentos naturales y tradicionales, hemoderivados, sustancias radioactivas, medios de contraste, productos biológicos, vacunas e incluso dispositivos médicos^{2,15}.

El objetivo principal de la farmacovigilancia es determinar la causa, frecuencia y gravedad de las RAM de tal manera que se puedan establecer las medidas preventivas necesarias para salvaguardar la seguridad del paciente y alcanzar el uso racional de los medicamentos que se comercializan optimizando la relación beneficio/riesgo. Por lo que se considera pieza clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas implementados en la salud pública sean eficientes y eficaces^{1,16}.

2.2. PACIENTES POLIMEDICADOS

La polimedicación, también denominada polifarmacia (término anglosajón “polypharmacy”), se refiere al uso simultáneo o concomitante de varios medicamentos (cuatro o más) en un solo paciente. En ellos el riesgo de que se produzca una respuesta nociva y no deseada (RAM) aumenta exponencialmente, lo que acarrea nuevas prescripciones para tratar los “nuevos procesos patológicos” erróneamente interpretados, dando lugar a una cascada terapéutica. Así mismo, las interacciones medicamentosas son más frecuentes en el paciente polimedicado¹⁷.

La polimedicación es un fenómeno frecuente que aumenta con la edad y, en la mayoría de los casos, se asocia con el incumplimiento terapéutico, con el uso inadecuado y/o abuso de

medicamentos, dosificación incorrecta, medicación inadecuada, entre otros. Su prevalencia es una inminente alarma en el área de la salud ya que ha sufrido un importante crecimiento en los últimos años.

2.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cuando se administra un medicamento, este sufre una serie de procesos resumidos en las siglas LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) para producir sus efectos terapéuticos o tóxicos en el organismo. La interacción medicamentosa ocurre cuando la administración de manera simultánea o concomitante de dos o más medicamentos, altera alguno de los procesos antes mencionados¹⁸.

Son diversos los escenarios resultantes de una interacción fármaco-fármaco. Como consecuencia de ello se puede retrasar, disminuir o aumentar la absorción del medicamento; alterar su distribución dentro del organismo; alterar el efecto farmacológico para el que ha sido diseñado el medicamento; o modificar significativamente su metabolismo y/o excreción⁴.

Cabe recalcar que, cuando se administran dos medicamentos de manera simultánea a un paciente es posible que se produzca una interacción medicamentosa, si se administran tres la posibilidad incrementa sustancialmente. En consecuencia, es de esperar que se produzca una interacción medicamentosa en el paciente polimedcado. Por lo tanto, se debe enfatizar que las interacciones medicamentosas van de la mano con la polimedcación^{4,6}.

2.4. PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

Según las OMS las enfermedades crónicas (EC), también denominadas enfermedades no comunicables o enfermedades relacionadas con el estilo de vida o el comportamiento, son “enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta”¹¹. Como ejemplo de ellas tenemos las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades respiratorias, el cáncer y la diabetes. A estas enfermedades se le atribuye entre el 60 y 70% de muertes a nivel mundial. A su vez, el 80% de estas muertes se producen en países de ingresos bajos y medios, habitados por gran parte de la población mundial, afectando aspectos

importantes de la vida tanto de hombres como mujeres. Otros ejemplos de EC lo constituyen las discapacidades auditivas y visuales, las enfermedades bucodentales, las enfermedades osteoarticulares, los trastornos genéticos y mentales. Los factores de riesgo principales en el desarrollo de las EC son el tabaquismo, una alimentación no saludable, la inactividad física y el alcoholismo^{11,19,20}.

Las EC son una amenaza creciente capaces de desencadenar graves repercusiones que van desde afectar negativamente la CVRS y ser causa subestimada de pobreza tanto para las familias como para la sociedad en general, hasta ser la principal causa de muertes prematuras a nivel mundial^{19,21}.

En el 2020, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) realizó una encuesta, a partir de una muestra a escala nacional, con la cual se determinó que el 25.8% de la población ecuatoriana presenta los factores de riesgo antes mencionados; además de, sobrepeso, obesidad, HTA (hipertensión arterial), hiperglicemia, hipercolesterolemia, entre otros. Según el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos), en el año 2019, el 52.4% de muertes registradas fueron causadas por EC, de las cuales 8.779 muertes fueron atribuidas a la enfermedad isquémica del corazón (11.8% de muertes totales registradas en ese año), convirtiéndose en la principal causa de mortalidad general en el Ecuador^{10,11}.

3. CASO PRÁCTICO A RESOLVER

Este es el caso de Xavier de 52 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, afectada por una lesión medular completa en el nivel sensitivomotor D5 desde el año 2005 y con déficit de factor V de Leiden, que tras presentar tres episodios de trombosis venosa profunda y cuatro de tromboembolismo pulmonar recibía tratamiento crónico con acenocumarol, ajustado según el INR. Como antecedentes patológicos presentaba, además, hipotiroidismo, hipertensión y osteoporosis, controlados desde el año 2015 con: levotiroxina 50-75 µg/día, enalapril 20 mg/día, alendronato 70 mg/semanales, carbonato cálcico 2,5 g/día y colecalciferol 880 UI/día. También citalopram (20 mg/día) de forma crónica.

Por aumento de espasticidad y dolor neurótico en 2019 se precisa la administración de baclofeno 25 mg/8 h, tizanidina 4 mg/8 h y gabapentina 300 mg/8 h. Además, el paciente presenta infección urinaria por lo que se adiciona ciprofloxacino 500 mg/12 h.

3.1 METODOLOGÍA

La metodología usada en este documento, fue de carácter descriptiva, a partir de la revisión de artículos científicos relacionados con el objeto de estudio.

3.2 ANÁLISIS DEL CASO PRÁCTICO

¿Existen interacciones entre los nuevos medicamentos y los antiguos (identificarlas y definir sus consecuencias)?

Se evidencian algunas interacciones de gran relevancia, a continuación se detallan las siguientes:

Levotiroxina/Carbonato de calcio: La administración simultánea de estos medicamentos puede resultar en una interacción medicamentosa donde el efecto farmacoterapéutico de la levotiroxina puede verse reducido²².

Levotiroxina/acenocumarol: Esta es una interacción medicamentosa de mayor peligrosidad ya que la levotiroxina puede aumentar sustancialmente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (como es el caso del acenocumarol) y/o alterar la hemostasia e incrementar el riesgo de hemorragias^{22,23}.

Baclofeno/tizanidina: El baclofeno es un derivado del neurotransmisor inhibidor GABA cuya administración con otros fármacos que deprimen el SNC, como es el caso del relajante muscular tizanidina (agonista de receptores alfa-2-adrenérgico de acción central), provoca un incremento del efecto sedante. En esta situación, el riesgo de depresión respiratoria también se incrementa, por lo que se recomienda precaución²⁴⁻²⁶.

Tizanidina/enalapril: Como consecuencia de la administración simultánea de tizanidina con un antihipertensivo (enalapril), el efecto del antihipertensivo aumenta mientras que la disminución de la tensión arterial se acentúa conduciendo a una hipotensión significativa^{26,27}.

Ciprofloxacino/tizanidina: La tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino. La administración concomitante de estos medicamentos está totalmente contraindicada. Como resultado de esta combinación se produce un aumento en la concentración sérica de tizanidina, el cual se asocia a la potenciación de su efecto hipotensor y sedante^{26,28}.

¿En caso de existir interacciones en esta medicación, se las debe evitar?

Existen interacciones las cuales deben evitarse por motivos comprometedores con la salud del paciente, en algunos casos se deberá ajustar dosis y tiempo de administración, en ocasiones cambiar de medicamento y evitar las posibles complicaciones.

Dado que algunas de estas interacciones pueden reducir la biodisponibilidad de los medicamentos, aparición de episodios hemorrágicos, incremento del efecto sedante.

¿Proponga una estrategia para evitar las interacciones en este paciente si las hubiese?

Levotiroxina/Carbonato de calcio: Se debe espaciar el tiempo de administración de 2 horas para la toma de Levotiroxina y Carbonato cálcico, para evitar la reducción de los efectos de la levotiroxina.

Levotiroxina/acenocumarol: Se desaconseja la administración concomitante de estos medicamentos y, en caso de ser estrictamente necesaria su administración, se recomienda realizar las pruebas de coagulación con más frecuencia para monitorear continuamente la hemostasia del paciente y ajustar la dosis del anticoagulante según el requerimiento.

Baclofeno + tizanidina: Se recomienda espaciar el tiempo de administración entre estos medicamentos manteniendo la dosis prescrita, y así evitar un incremento del efecto sedante.

Tizanidina/enalapril: Se recomienda precaución y el respectivo ajuste de dosis del antihipertensivo, cuando se utilice tizanidina en pacientes que reciben terapia antihipertensiva concomitante.

Ciprofloxacino/tizanidina: Se recomienda cambiar ciprofloxacino por cefalexina, un antibiótico semisintético de la familia de las cefalosporinas, para evitar efecto hipotensor y sedante al combinarse con tizanidina, administrar 250 mg/6h.

4. CONCLUSIÓN

Tras la resolución del caso clínico, mediante la información obtenida de artículos científicos, se ha podido detectar que el paciente al sufrir múltiples afecciones en su salud, la polimedición recibida ha hecho que sea un factor para la aparición de interacciones medicamentosas, como resultado ha causado efectos de alto riesgo para su salud.

Para ello se ha propuesto estrategias para evitar posibles complicaciones, ya sea desde espaciar su tiempo de administración y dosis, hasta el cambio de medicamento en relación con lo prescrito; medicación que vaya acorde a su tipo de patología, de esta manera procurar que presente deterioro en su salud.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad En El Uso de Los Medicamentos. Perspect. políticas de la OMS sobre Medicam. **2004**.
- (2) García-Milián, A.; Galindo-Reymod K; Morales-Pérez M; León-Cabrera P; Pando-Ferrer R. Farmacovigilancia Hospitalaria Pharmacovigilance at Hospital. Rev. Cuba. Oftalmol. **2016**.
- (3) Castro Rodriguez, J. A.; Orozco Hernández, J.; Marín Medina, D. Polifarmacia y Prescripción de Medicamentos Potencialmente No Apropriados En Ancianos. Rev. Médica Risaralda. **2015**. <https://doi.org/10.22517/25395203.12451>.
- (4) Ramirez Péres, A.; Ramirez Pérez, J.; Borrell Zayas, J. Polifarmacia e Interacciones Medicamentosas Potenciales En El Adulto Mayor, Una Polémica En La Prescripción. Rev. Cuba. Farm. **2019**.
- (5) Jessica, C. Interacciones Medicamentosas Potenciales En Pacientes Geriátricos Con Polifarmacia de Un Servicio de Medicina Interna En Un Hospital de Alta Complejidad, Noviembre-Diciembre 2016. Repos. Inst. UNITRU. **2019**.
- (6) Rodrigues, M. C. S.; Oliveira, C. de. Drug-Drug Interactions and Adverse Drug Reactions in Polypharmacy among Older Adults: An Integrative Review. Rev. Lat. Am. Enfermagem. **2016**. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>.
- (7) Mousavi, S.; Ghanbari, G. Potential Drug-Drug Interactions among Hospitalized Patients in a Developing Country. Casp. J. Intern. Med. **2017**. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.4.282>.
- (8) Sanchez-Rodriguez, J. R.; Escare-Oviedo, C. A.; Olivares, V. E. C.; Robles-Molina, C. R.; Vergara-Martínez, M. I.; Jara-Castillo, C. T. Polifarmacia En Adulto Mayor, Impacto En Su Calidad de Vida. Revisión de Literatura. Rev. Salud Pública. **2019**. <https://doi.org/10.15446/rsap.v21n2.76678>.
- (9) Nuñez Montenegro, A. J. Adherencia Al Tratamiento, Errores De Medicación Y Adecuación De La Prescripción En Pacientes Polimedicados Mayores De 65 Años. Univ. MÁLAGA Fac. CIENCIAS LA SALUD. **2014**.
- (10) Salud, M. de; Pública; Salud, S. N. de V. de la Epidemiológica; Vigilancia, D. N. Ministerio De Salud Pública Del Ecuador Subsecretaría Nacional De Vigilancia De La Salud Pública Dirección Nacional De Vigilancia Epidemiológica Normas Del Sistema Integrado De Vigilancia Epidemiológica **2013**. Snvsp **2017**.

- (11) OPS/OMS. Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Programa Paltex/Revista Inf. **2014**.
- (12) Cristina Jornal Freire Pinto, I. Polimedicação, Adesão à Terapêutica Medicamentosa e Risco Potencial Nos Idosos Do Norte de Portugal. Univ. Salamanca. **2016**.
- (13) Villafaina-Barroso, A.; Gavilán-Moral, E. Polimedicación e Inadecuación Farmacológica: ¿dos Caras de La Misma Moneda? Polymedication and Medication Inadequacy: Two Sides of the Same Token? Pharm Care Esp. **2011**.
- (14) Mitchell, C. OPS OMS | La OPS/OMS y La Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a Prevenir La Enfermedad Renal y a Mejorar El Acceso Al Tratamiento. Pan American Health Organization / World Health Organization. **2015**.
- (15) Roldán Saelzer, J. A.; Mena Roa, J. D. Programa Nacional de Farmacovigilancia: Presente y Futuro. Rev. del Inst. Salud Pública Chile. **2020**.
<https://doi.org/10.34052/rispch.v4i1.93>.
- (16) González-Jiménez, B.; Estrada-Hernández, L. O. Farmacovigilancia: Principales Grupos Terapéuticos Causantes de Efectos Adversos En Pacientes Del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Med. Interna Mex. **2014**.
- (17) Gómez Aguirre, N.; Caudevilla Martínez, A.; Bellostas Muñoz, L.; Crespo Avellana, M.; Velilla Marco, J.; Díez-Manglano, J. Pluripatología, Polifarmacia, Complejidad Terapéutica y Uso Adecuado de La Medicación. Revista Clínica Española. **2017**.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.12.013>.
- (18) Ramírez Pérez, A. del R.; Ramírez Pérez, J. F.; Borrell Zayas, J. C. Interacciones Medicamentosas Como Un Problema de Salud Imperceptible En La Población. Rev. Cuba. Med. Gen. Integr. **2020**.
- (19) Serra Valdés, M.; Serra Ruíz, M.; Viera García, M. Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles: Magnitud Actual y Tendencias Futuras. Rev. Finlay. **2018**.
- (20) Diseases, C. Actualización : Las Enfermedades Crónicas (Primera Parte). Evid Act Pr. Ambul. **2010**.
- (21) Ramos Morales, L. E. La Adherencia Al Tratamiento En Las Enfermedades Crónicas. Rev. Cuba. angirol. cir. vasc. **2015**.
- (22) Catalina, P. F.; Carpio, D. Malabsorción de Levotiroxina. Medicina Clínica. **2015**.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.007>.

- (23) Esteban Terradillos, S.; Erdozain Castiella, J. G.; Goiri Aparicio, J. M.; Ratón Nieto, J. A.; Fernández Larrinoa Santamaria, A.; Monte Armenteros, J. Vasculitis IgA Inducida Por Acenocumarol. *Reumatol. Clínica*. **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.05.006>.
- (24) Flores López, M. G.; Ledezma Cubero, G.; Delgado, A. Uso de Bomba de Baclofeno Intratecal Para El Manejo de La Espasticidad En Lesión Medular Traumática. *Rev. Clínica Esc. Med. UCR-HSJD*. **2018**. https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i2.33013.
- (25) Santin-Amo, J. M.; Flores-Justa, A.; Román-Peña, P.; Raposo-Furelos, M.; Friero-Dantas, C.; Serramito García, R.; Villa, J. M.; Gelabert-González, M. Baclofeno Intratecal Para El Tratamiento de La Espasticidad: Revisión de Los Casos Presentes Tratados En Nuestro Servicio. *Neurocirugía*. **2019**. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2019.05.001>.
- (26) Cascaes, L. H. F. da S.; Oliveira, J. C. de. Evidências Sobre Relaxantes Musculares de Uso Ambulatorial: Uma Revisão Da Literatura. *Rev. Bras. Med. Família e Comunidade*. **2018**. [https://doi.org/10.5712/rbmfc12\(39\)1500](https://doi.org/10.5712/rbmfc12(39)1500).
- (27) Ng, Y. P.; Ooi, G. S.; Balasubramanian, G. P.; Tan, W. S. H. A Case Report of Severe Hyponatraemia Secondary to Enalapril and Olanzapine. *J. Pharm. Pract. Res*. **2017**. <https://doi.org/10.1002/jppr.1226>.
- (28) Suárez Olivares, A. T.; Vera Vidal, V. Uso y Abuso Del Ciprofloxacino. *Medisan*. **2011**.