

54



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

"DOSIS"

PRUEBA ESCRITA:
PROGRAMA DE TITULACION
POR ALTO PROMEDIO
PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

CASTRO CISNEROS MERCEDES MARIA GUADALUPE

277289

DIRIGIDA POR:

C.D. MARIA TERESA ESPINOSA MELENDEZ



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MEXICO, D.F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1 HISTORIA ANTECEDENTES DE LA POSOLOGÍA

2 PROCESO DE OBTENCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS Y SUS DOSIS.

2.1. FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA

2.2. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

2.2.1 Fases de experimentación

- Fase I
- Fase II
- Fase III
- Fase IV

3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN

3.1 FACTORES CONTROLADOS POR EL TERAPEUTA

3.1.1 Prescripción

3.1.2 Relación médico – paciente

3.1.3. Formas farmacéuticas

a) Sólida

b) Líquidas

3.1.4. Vías de administración

a) Vía enteral

b) Vía parenteral

3.1.5. Duración del tratamiento

3.1.6 Dosis.

a) Sistema de peso y medidas

b) Equivalencia Sistema métrico decimal - Sistema Boticario

c) Equivalencia Medidas caseras - sistema métrico decimal

3.2. INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS

3.2.1 Factores que pueden modificar la dosis

3.2.1.1 En el individuo:

- a) Peso. Regla de Clark
- b) Edad Regia de Young.
- c) Sexo
- d) Temperatura corporal
- e) Estado nutricional
- f) Embarazo
- g) Tiempo de vaciado gástrico
- h) Composición genética
- i) Enfermedad cardiovascular
- j) Enfermedad hepática
- k) Enfermedad renal. Ecuación de Gault
Cockroft
- l) Aquiescencia
- m) Variabilidad biológica Idiosincrasia

3.2.1.2. Entre los medicamentos

- a) Efectos no esperados de los medicamentos
- b) Sinergia
 - b.1) Potencialización
 - b.2) Sinergia aditiva
- c) Antagonismo

3.2.1.3 En el medicamento:

- a) Tolerancia
- b) Taquifilaxia

3.2.1.4 En los microorganismos:

- a) Resistencia
- b) Mecanismos de Resistencia

4. FACTORES QUE AUNADOS A LA DOSIS INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN DEL MEDICAMENTO EN LOS SITIOS DE ACCIÓN

4.1. TRANSFERENCIA

4.1.1. Mecanismos pasivo

- a) Difusión simple
- b) Filtración
- c) Ionización

4.1.2. Mecanismos activos

- a) Difusión facilitada
- b) Transporte activo
- c) Endocitosis y exocitosis

- 4 1.3 Velocidad de transferencia
 - a) Tamaño molecular
 - b) Coeficiente de partición lípido/agua
 - c) Grado de ionización
 - d) Moléculas no asociadas a electrolitos débiles
- 4 1.4. Medicamentos que pueden modificar la transferencia
 - a) Sustancias alcalinizantes
 - b) Sustancias acidificantes
 - c) Sustancias que compiten por sistemas enzimáticos específicos de transporte

4.2. PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

- a) Absorción
- b) Circulación
- c) Distribución
- d) Metabolismo o biotransformación
 - d.1) Mecanismos de biotransformación:
 - Enzimáticos:
 - Sintéticos o de conjugación
Glucuronidación, Metilación, Acetilación
 - No sintéticos:
Oxidación, Reducción, Hidrolisis
 - No enzimáticos:
 - Ionización
 - Adsorción
 - Quelación
- e) Reabsorción
- f) Redistribución
- g) Excreción

4.3. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

- a) Relación dosis - efecto
- b) Obtención de dosis establecidas a intervalos de tiempo
- c) Cuantificación dosis - respuesta
- d) Curva dosis - respuesta

4 4. PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS

- a) Depuración sistémica
- b) Volumen de distribución
- c) Vida media
- d) Concentración máxima

5 AUTOMEDICACIÓN

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

La individualización de la dosis no es un proceso sencillo. La determinación de una dosis individual debe establecerse como un proceso multifactorial. Por lo que debe considerarse tanto los factores propios del paciente: el peso, edad, sexo, temperatura corporal, estado nutricional, embarazo, tiempo de vaciado gástrico, composición genética, las enfermedades cardiovasculares, hepáticas o renales y su variabilidad biológica; como los factores propios del medicamento: la tolerancia y la taquifilaxia; los factores de interacción de los medicamentos, de sinergia o antagonismo y los factores de los microorganismos como la resistencia bacteriana.

Es también de gran importancia el contemplar los factores extrínsecos que pudieran contribuir a la alteración de un tratamiento. Tal es el caso de incumplimiento del régimen por parte del paciente y la relación entre médico - paciente.

Por lo que antes de decidir sobre la terapia medicinal que se va a elegir para tratar determinado padecimiento, debe conocerse tanto el estado del paciente, a través de la historia clínica, como la monografía del medicamento que se va a emplear.

HISTORIA ANTECEDENTES DE LA POSOLOGÍA

El éxito de la farmacoterapia depende en gran parte de la cantidad de droga administrada. Razón por la cual, desde la antigüedad, se ha observado que un factor de vital importancia para obtener la máxima eficacia clínica se basa en la dosificación adecuada de los fármacos.

Desde tiempos remotos, aproximadamente 4000 años a.C., la medicina se derivó de observaciones rutinarias dentro de un entorno sobrenatural. En este tiempo la cantidad adecuada se administraba por "tanteo", empíricamente y en muchos casos, se producía la muerte del paciente debido a "sobredosificaciones". Pero una vez que los médicos de aquel tiempo encontraban el tratamiento adecuado, se lo transmitían a sus sucesores. Les enseñaban cual era el medicamento empleado para cada padecimiento, la cantidad adecuada y el ritual religioso que se llevaba a cabo ya que en esta época, la enfermedad se consideraba un castigo divino y la cura de los padecimientos tenía un entorno mágico-religioso.^{(1) (2)}

Pero, Claudio Galeno, médico griego del siglo II a.C., reconoció el valor de las plantas medicinales y entre sus grandes contribuciones a la farmacología destaca el estudio de la relación entre la dosis y la magnitud de la respuesta.⁽³⁾

Galeno se considera el padre de la polifarmacia, ya que estaba convencido que debía dejar actuar en forma simultánea el mayor número posible de sustancias para producir la curación de la enfermedad.

Tal es el caso de la Triaca Magna mezcla de 70 ingredientes, cuyo origen se remonta a Mitridates VI, Rey de Ponto (132-63 a C), quien experimentó en esclavos buscando un antídoto para los venenos e ingirió pequeñas cantidades de sustancias tóxicas para ser invulnerable a los venenos, esta mezcla recibió el nombre de "Mithridatum" o antídoto universal. Pompeyo al vencer al Rey de Ponto llevó la fórmula a Roma y Andrómaco de Creta, médico privado de Nerón, mejoró el antídoto hasta que más tarde Galeno, aumentó hasta 70 los ingredientes y creó así la 'Triaca Magna' que se recomendaba como tratamiento para la mordedura de reptiles venenosos ³⁾

Más tarde, encontramos que Paracelso famoso médico del siglo XVI afirmaba 'Tute le cose seno veieno, solo la dose decide, che una cosa non h veneno' ('Todas las cosas son veneno, solo la dosis decide que una cosa sea o no sea veneno'), exponiendo de esta forma que cualquier sustancia sobredosificada representa un riesgo ^{(4) (5)}

A lo largo de la historia, se ha creado la necesidad de regular la comercialización y el uso de las drogas. Una de las mayores preocupaciones ha sido establecer un criterio para identificar sus propiedades y para ello se desarrollaron las farmacopeas. La farmacopea, es una descripción escrita de la obtención, identificación, propiedades, dosis, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, así como la preparación de los agentes medicinales.

La primera farmacopea que obtuvo un reconocimiento legal fue el Nuovo Receptario que se publicó en Florencia el 21 de enero de 1498, y fue hasta 1820, cuando en Estados Unidos de Norteamérica, se reunió un grupo de físicos, farmacéuticos y químicos en Filadelfia para desarrollar la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica donde se establecieron ciertas políticas entre las que destacan la inclusión de sólo aquellas drogas que hubieran sido examinadas detalladamente y el acuerdo de hacer una revisión periódica de este documento. En 1995 se realizó la edición número 23 ^{(6) (7)}.

PROCESO DE OBTENCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS Y SUS DOSIS

La investigación y el inicio del estudio sobre un nuevo fármaco se justifica cuando no existe un medicamento para tratar determinada enfermedad, cuando existe alguno pero es muy caro o cuando el que existe es muy tóxico^{(8) (9) (10)}

FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA

En la actualidad para prevenir la muerte de los pacientes, se realizan estudios preliminares y minuciosos en animales, este grupo de procedimientos recibe el nombre de farmacología preclínica. Y se efectúan previo a los estudios clínicos (en humanos) y a la comercialización de un medicamento con el fin de asentar su actividad farmacológica ante las autoridades correspondientes: la Food & Drug Administration (FDA), en Estados Unidos de Norteamérica, fundada en 1906; The Health Protection Branch (HPB), en Canadá o la European Medicines Evaluation Agency, en caso de ser un medicamento europeo.

En la Farmacología preclínica se administran diferentes dosis del medicamento a animales y se observan sus alteraciones fisiológicas y de comportamiento.

Con el fin de evaluar en animales la completa seguridad de un medicamento, se debe comprobar la toxicidad aguda, subaguda y crónica en diferentes especies y aplicarla por varias vías. Además, es necesario analizar la farmacocinética para determinar su absorción, el patrón de distribución, su vida media en plasma y las rutas de excreción.

Al realizar estos estudios uno de los efectos tóxicos más fáciles de determinar es la letalidad; ya que todas las drogas son capaces de producirla y se puede identificar en forma rápida e inequívoca. La dosis que causa la muerte del 50% de los animales estudiados, en un periodo y con una dosis determinados recibe el nombre de dosis letal media (DL50).

El porcentaje de animales que mueren de cada grupo se compara con la dosis y se calcula la dosis que produce la muerte del 50% de los animales. Anteriormente se usaban por lo menos 3 especies diferentes de animales para determinar la toxicidad aguda ya que en algunas especies se manifiestan mejor los efectos adversos específicos que en otras.

También se consideraban los síntomas que aparecían pero, recientemente este tipo de estudios sobre letalidad se aplica con menor frecuencia para evitar el sufrimiento de los animales en la medida de lo posible.

En estudios de toxicidad subaguda, se administra un fármaco generalmente por vía oral usando varias dosis, algunas dentro de los límites de la dosis terapéutica calculada para humanos y otras considerablemente mayores para caracterizar las manifestaciones tóxicas. Esto se analiza a través de estudios de laboratorio como exámenes hematológicos y las pruebas de función hepática y renal.

Los estudios sobre toxicidad crónica se llevan a cabo durante varios meses y se pueden aplicar a varias generaciones con el fin de evaluar los posibles efectos teratogénicos. A varios intervalos se sacrifican los animales seleccionados para realizar estudios patológicos completos.

El rango que se encuentra entre la dosis letal media y la dosis eficaz media, o dosis necesaria para que un agente produzca un efecto terapéutico en la mitad de la población se define como índice terapéutico; señala el grado de eficacia que tiene un fármaco para generar los efectos buscados.

Una limitante del índice terapéutico es que no se toman en cuenta las variables biológicas y el objetivo de la farmacoterapia es producir el efecto deseado en todos los pacientes sin producir toxicidad en alguno^{(11) (12)}.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

A pesar de lo sofisticado del número o magnitud de los estudios aplicados sobre animales, son necesarios los estudios clínicos en seres humanos para establecer la utilidad del medicamento. Un punto importante es la diferencia en cuanto a la biotransformación puesto que los estudios farmacocinéticos en animales no nos ayudan para determinar la dosis correcta o la duración del efecto en el hombre. Tampoco se pueden detectar en animales vanas formas de toxicidad para el humano como es el caso de somnolencia, náusea, aturdimiento, nerviosismo, cefaleas, debilidad, insomnio, fatiga, tinnitus, erupciones dérmicas, depresión, aumento de energía, vértigo, nictuna, flatulencia, rigidez o urticaria⁽¹¹⁾

Una vez que se evaluó un medicamento preclínicamente, se debe probar en estudios sobre seres humanos, comparándose la dosis o la concentración necesaria de un producto para producir un efecto terapéutico, con la concentración requerida para que surjan los efectos tóxicos en la población a fin de evaluar el índice terapéutico clínico.

Así mismo, el responsable del estudio, generalmente la industria farmacéutica, debe presentar una solicitud y cubrir los requisitos que la FDA establece para detallar las características del medicamento, su método de preparación, los resultados preclínicos obtenidos, su uso, su forma farmacéutica, su dosis y su vía de administración así como especificar el procedimiento a seguir durante la evaluación en seres humanos. Una vez cubiertos los requisitos se prosigue con la evaluación clínica.

Las pruebas clínicas determinan la seguridad y eficacia del medicamento, así como la dosis a la cual actúa mejor; además sus efectos colaterales. Se comparan los resultados en pacientes que tomaron la droga con los que recibieron un tratamiento terapéutico diferente o un placebo, siendo la forma más viable de determinar la verdadera acción de un nuevo medicamento⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

FASES DE EXPERIMENTACIÓN

Los estudios en seres humanos o farmacología clínica se divide en 4 fases:

Fase I

El objeto de esta fase es evaluar los procesos farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo, reabsorción, redistribución y excreción del fármaco en investigación, su toxicidad, determinar la mejor vía de administración y las dosis más inocuas.

Se lleva a cabo en un grupo de individuos sanos, hospitalizados los cuales deben ser voluntarios reales para las pruebas por lo que deben estar perfectamente informados para dar su consentimiento por escrito sin ser coaccionados. Los responsables del estudio deben ser personal competente y capacitado, con experiencia y formación en el campo de la evaluación de medicamentos.

El estudio se aplica a una población que varía entre 20 y 100 individuos. Se inicia administrando a los sujetos dosis muy pequeñas que se aumentan en forma gradual hasta obtener la respuesta deseada o la aparición de efectos tóxicos. Las dosis se pueden aumentar ya sea dando más cantidad en cada toma o la misma cantidad pero a mayor frecuencia.

Para ajustar la dosis se adoptan estrategias de concentración deseada mediante un nivel predeterminado. Se escoge una concentración deseada del fármaco (en plasma) y se calcula una dosis que pueda lograr dicho objetivo. Más tarde se miden las concentraciones del fármaco y se ajusta la dosificación en caso de ser necesario⁽¹²⁾.

Para obtener una dosis de sostén o mantenimiento se administra a seres humanos una serie de dosis repetidas o por medio de goteo intravenoso continuo para conservar una concentración equilibrada y estable del medicamento en plasma dentro de un margen terapéutico particular. Las concentraciones plasmáticas deben mantenerse dentro de la ventana terapéutica o rango de concentración entre la dosis mínima eficaz y la máxima tolerable lo ideal es que el medicamento se mantenga en el rango de estado estacionario el tiempo necesario

Para conservar la concentración deseada, se ajusta el ritmo de administración de modo que la velocidad de ingreso sea igual a la de pérdida. Si el investigador escoge determinada concentración y sabe los valores de depuración y disponibilidad en un paciente particular, le será mucho más fácil calcular la dosis y el intervalo entre una y otra administración del medicamento

También se debe considerar la dosis de saturación inicial que es una dosis o serie de dosis que se administran al comienzo del tratamiento con el fin de alcanzar más rápidamente la concentración deseada. Clínicamente, una dosis de saturación es deseable cuando la latencia del medicamento es larga pero también tiene la desventaja de exponer de improviso a una concentración posiblemente tóxica para un sujeto particularmente sensible

Fase II

Se aplica a un grupo de entre 200 y 1000 individuos enfermos, que se encuentren hospitalizados, con el padecimiento susceptible al medicamento en estudio. Esto es con el fin de evaluar la inocuidad y eficacia del medicamento en pacientes para los cuales se diseña el tratamiento.

Los estudios clínicos para ser confiables deben contar con un grupo de estudio para que reciba el medicamento y un grupo control al que se le administre un placebo o sustancia inerte sin valor terapéutico. Estos se llevan a cabo a través de procedimientos ciegos, en los cuales el paciente no conoce la droga que recibe doble ciego, donde ni el personal que administra la droga ni el paciente la conocen. En promedio esta fase dura aproximadamente 2 años.

Los pacientes se someten a estudios constantes, con el fin de observar los efectos producidos y si por lo menos 1/5 parte de la población responde satisfactoriamente al tratamiento, se considera un tratamiento efectivo. Además se monitorea cualquier efecto adverso tomándose en cuenta que mientras mayor sea el número de pacientes sometidos a estos estudios, mayor será la posibilidad de observar efectos adversos colaterales específicos^{(11) (12) (13) (14) (15) (16) (17)}.

Fase III

Esta se lleva a cabo en una población mucho mayor, de 1,000 o 5,000 sujetos ambulantes, en diferentes lugares del mundo. Tomando aproximadamente 3 años de investigación con el objetivo de examinar los efectos adversos y asegurarse de que el medicamento es inocuo determinando si el uso crónico pudiera llegar a proporcionar una relación favorable riesgo-beneficio.

Fase IV

Es una fase de vigilancia farmacológica. Se aplica después de la comercialización del medicamento y consiste en la vigilancia a la que se someten las drogas para detectar efectos adversos graves; valorando el binomio beneficio-riesgo. Con esta fase se espera detectar precozmente los efectos adversos no observados en fases iniciales^{(11) (12) (13) (14) (15) (16) (17)}.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN: FACTORES CONTROLADOS POR EL TERAPEUTA

De todos los factores que influyen clínicamente en la respuesta farmacológica, sólo aquellos relacionados con la selección del medicamento y su administración, están totalmente controlados por el terapeuta. Entre ellos encontramos

- **Prescripción** ^{(12) (18)}

La receta es un documento médico - legal. Por lo que debe ser claro, legible y escrito con tinta. Se recomienda que el médico conserve una copia en el expediente del paciente. Esto sirve como protección así como complemento del registro del tratamiento.

Una receta completa consta de varias partes que proporcionan información específica sobre quien prescribe, sobre datos del paciente y selección y características del medicamento.

Partes de la receta:

Consta de un encabezado que incluye los datos personales del terapeuta como son nombre y dirección completa así como su grado profesional y número de cédula profesional.

Fecha.- Su importancia radica en que algunos medicamentos no deben ser resurtidos.

Nombre, domicilio y edad del paciente - Se requieren para evitar la posible confusión de medicamentos destinados a otro paciente.

Rx - Este símbolo se conoce como superinscripción y es la abreviatura de recipe del latín "tome" pero, probablemente provenga del antiguo símbolo romano de Júpiter al que se los médicos oraban para que sobreviviera el paciente

Fármaco y dosis - La parte principal de la receta contiene el nombre del fármaco deseado y la dosis del mismo. Cuando se anotan dos o más fármacos en la misma receta, el nombre de cada uno de ellos y la cantidad de los mismos se colocan juntos en una línea directamente bajo el precedente. Se escribe el nombre genérico del medicamento y la cantidad de medicamento en miligramos, mililitros o unidades.

Instrucciones para el farmacéutico.- En las recetas de un sólo fármaco se cita 'súrtase X veces', "surtir con jeringa para vía oral", etc.

Instrucciones para el paciente - Siempre deben ser escritas en el idioma hablado en el país donde se extiende la receta. Las instrucciones incluyen datos en relación a la cantidad de medicamento por tomar, la hora y vía de administración de la dosis y la frecuencia de las mismas. Si se necesita emplear algún dispositivo para la administración, se le debe señalar al paciente como usarlo

Para evitar posibles errores, la primera palabra debe recordar al enfermo la manera de aplicar el medicamento. En caso de una preparación para uso interno se escribirá "tomar", para una loción será "aplicar", para gotas "colocar"

Firma.- La receta se completa con la firma de quien prescribe.

◆ **Relación médico - paciente**^{12) (18)}:

La relación médico - paciente así como la claridad con la que se explica el régimen de tratamiento tienen gran efecto sobre el apego a la prescripción. De tal forma, esta relación debe considerarse como un proceso de instrucción y motivación mutuo conforme se establece un contrato relacionado con la salud. La eficacia de la comunicación entre el médico y el paciente guarda relación inversa con la tasa de error en la toma de medicamentos.

El médico debe explicar el modo en que el medicamento altera el proceso patológico; ya que los pacientes frecuentemente dejan de tomar un fármaco porque no se les ha mencionado la necesidad de continuar el tratamiento después de haber desaparecido los síntomas agudos.

Las instrucciones en las recetas deben incluir todos los detalles necesarios para que el enfermo sepa cómo, con qué, cuándo y durante cuánto tiempo seguir con el tratamiento medicamentoso.

* Forma farmacéutica ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾

La forma farmacéutica Se refiere al estado físico final en el cual un medicamento se presenta para ser usado.

Para obtenerla se debe tomar en cuenta la dosificación exacta y fácil de la droga, la protección de la misma de los elementos ambientales, la limpieza y esterilidad del producto a administrarse, el hacer la administración lo menos desagradable posible y la atención a los factores que pueden determinar la rapidez de absorción de la droga así como la presentación final con fines comerciales

A lo largo de la historia se ha usado una lista muy amplia de presentaciones en la que se incluyen las presentaciones líquidas sin percolación como es el caso de las ampollitas, soluciones, jarabes, emulsiones, magmas, lociones, elixires oleatos aceites medicinales, nebulizaciones Formas líquidas preparadas con percolación como infusiones tinturas, extractos fluidos, vinagres Sólidos preparados sin percolación como sales artificiales sales efervescentes, polvos, triturados, masas píldoras, trociscos, tabletas, ungüentos, pastas, cataplasmas o supositorios. Además también se encuentran las gotas, cápsulas, granulados, irrigaciones, pociones, vapores y vinos

Formas farmacéuticas sólidas

Tabletas o comprimidos.- Son formas sólidas en forma de discos pequeños, preparadas por la compresión de polvos o granulados Incluyen ordinariamente las sustancias activas, almidón para asegurar la disgregación rápida al ingerirse y lubricantes para facilitar el tableteo. Hay tabletas que contienen una cubierta con azúcar y pueden ser coloreadas para cubrir drogas de sabores u olores desagradables, así como para proteger materiales sensibles a la oxidación.

También hay tabletas con una capa confitada. Reciben el nombre de grageas. La capa puede ser entérica para resistir la disolución en el líquido gástrico pero capaz de desintegrarse en el intestino o simplemente una capa que impida la dilución del medicamento en la boca para evitar el mal sabor del medicamento.

Tabletas efervescentes - Contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico para que al interactuar con el agua se desintegre y produzca efervescencia.

Cápsulas - Forma de medicación compuesta por un polvo que incluye la sustancia activa dentro de una cápsula doble de gelatina. Suele usarse para dosificar polvos que necesitan ser protegidos de la humedad o del oxígeno del aire, puede dosificar granulados formados por pequeñas partículas con cubierta de solubilidad variable que garantizan la absorción gradual de la sustancia activa.

Perlas.- Son cápsulas selladas de gelatina que contienen un líquido o una suspensión. Se utilizan para administrar mezclas de sustancias heterogéneas, principalmente vitaminas o líquidos de sabores desagradables que pueden administrarse en un volumen pequeño.

Píldora.- Resulta de la preparación de una pasta a la que se da forma de cilindros delgados que son entonces seccionados por un rodillo que deja las porciones individuales en forma de pequeñas esferas cubiertas con una capa dulce o de barniz.

Polvos.- Mezcla de sustancias activas con azúcar u otro diluyente seco para que el medicamento sea dosificado con mediadas caseras.

Granulados - Preparados en los que las sustancias activas se mezclan en húmedo con diluyentes para formar una pasta, que después se pasa por una malla. El producto final se seca y se ofrece para ser dosificado con medidas caseras. Ofrece sobre los polvos la ventaja de uniformidad estable de la mezcla.

Linguetas - Son tabletas pequeñas para ser colocadas debajo de la lengua, de donde al disolverse lentamente la sustancia activa se absorbe a través de la mucosa oral.

Supositorios.- Forma farmacéutica que incorpora medicamentos activos en una base de grasa, sólida a temperatura ambiente, pero líquidas a la temperatura del cuerpo. Este se introduce a través del ano. La base grasosa se derrite y las sustancias activas se liberan para ser absorbidas a través de la mucosa intestinal o para actuar directamente en el sitio de aplicación.

Óvulo - Forma sólida que incorpora sustancias para aplicación en la mucosa vaginal en una base de gelatina solidificada que se derrite al introducirla al organismo.

Trocisco - Tableta diseñada para la disolución lenta, en la boca, de sustancias activas.

Pomadas.- Son formas semisólidas para la aplicación cutánea. Representan la incorporación de sustancias que van a actuar sobre la piel en una base de vaselina, en una crema formada por la emulsificación de una grasa en agua.

Formas farmacéuticas líquidas

Tinturas - Preparaciones líquidas que resultan de la extracción de productos naturales con soluciones alcohólicas o de la disolución de sustancias químicas en un medio hidroalcohólico

Jarabes - Preparaciones líquidas de sustancias activas en solución, que tienen azúcar y saborizantes como correctivo a suficiente concentración además de conservadores. Están diseñadas para ser dosificadas con medidas caseras.

Suspensiones - Preparados de sustancias no solubles mantenidos en suspensión por agentes de dispersión y por sustancias disueltas que aumentan la viscosidad del líquido

Gotas.- Preparaciones líquidas concentradas, diseñadas para ser dosificadas con goteros calibrados

Aguas aromáticas.- También se conocen como aguas medicadas. Son soluciones acuosas claras y saturadas de aceites volátiles u otras sustancias aromáticas o volátiles. Sus olores y sabores son similares a los de las drogas o sustancias volátiles con las cuales fueron preparadas y deben estar libres de olores extraños.

Se emplean en particular como vehículos con sabor o perfumados. Las sustancias a partir de las cuales se han de preparar aguas aromáticas deben ser de calidad farmacológica para obtener sabores más finos.

Soluciones - Preparados líquidos que contienen una o más sustancias químicas solubles disueltas en agua. El soluto suele ser no volátil. Las soluciones se usan por el efecto terapéutico del soluto por vía interna o externa.

Gargarismos - Son soluciones acuosas que se emplean para tratar la faringe y la nasofaringe haciendo pasar aire proveniente de los pulmones a través de la garganta que se retiene en la garganta. Suelen usarse disueltos en agua.

Duchas - Solución acuosa que se aplica contra una parte o una cavidad del cuerpo. Funciona como agente limpiador o como antiséptico. Existen duchas oculares, faríngeas, nasales y vaginales.

Emulsiones - Son sistemas bifásicos en que un líquido está disperso como pequeñas gotas en otro líquido. En líquido dispersado se conoce como fase interna en tanto que el medio dispersante se conoce como fase externa. Es muy importante como base para otro tipo de preparación. Su mayor aplicación es a nivel dermatológico.

Enemas - Se administran por vía rectal. Contienen sustancias absorbibles a través de la pared del intestino grueso o sustancias que actúan directamente sobre la mucosa de la parte terminal del tubo digestivo.

Linimentos.- Son soluciones o mezclas de diversas sustancias en aceite, soluciones alcohólicas de jabón o emulsiones. Están destinados a la aplicación externa. Se aplican mediante frotaciones en el área afectada y por esta razón antes se denominaban embrocaciones. Eran aplicados en Odontología frotando diversas sustancias activas sobre la encía.

Aerosol.- Forma líquida con medicamentos activos en solución. diseñada para ser convertida en nube por aire a presión, introducida al organismo con el aire de la respiración y absorbida a través de los alveolos pulmonares.

Formas farmacéuticas de aplicación parenteral

Soluciones estériles - Forma líquida para la administración parenteral de sustancias solubles. Requieren esterilidad y atención al pH de la solución. Se dosifica en ampolletas para dosis únicas o en frascos ámpulas para dosis múltiples.

Suspensiones estériles.- Forma líquida para administración parenteral de sustancias insolubles. Deben tener, además de las condiciones necesarias para las soluciones estériles, también trituración y dispersión adecuada de las sustancias en suspensión. Se dosifica en ampolletas o frascos ámpula.

Polvos estériles para solución - Preparación constituida por sustancias solubles que son más estables en seco que en solución. La sustancia en polvo se ofrece en ampollitas estériles para ser vaciada al líquido de solución, o en frascos ampola a donde se agrega el líquido. El polvo suele estar en forma de partículas muy pequeñas mezcladas con agentes húmedos para acelerar la solución.

Pellets - Pequeños cilindros estériles de sustancias poco solubles de 3.2 mm de ancho por 8 mm de longitud que se forman mediante la compresión de masas medicadas. Son diseñados para colocarse dentro del trocar de jeringas especiales y depositarse debajo de la piel, donde la sustancia se absorbe lentamente. Se usan cuando se desea la absorción prolongada y continua de testosterona, estradiol o desoxicorticosterona.

• **Vía de administración** ^{(21), (22), (23)}

Básicamente existen 2 vías de administración la enteral y la parenteral. Y existen subcategorías.

La vía enteral se refiere a toda administración que implique el tracto digestivo. Puede ser Oral y rectal. A su vez la oral puede ser con y sin deglución.

La vía oral con deglución.- constituye el medio más común para administrar medicamentos ya que es la vía más económica, inocua y cómoda. Entre sus desventajas están la incapacidad de que se absorban algunos fármacos por sus características físicas: vómito por irritación de la mucosa gastrointestinal, eventual destrucción por enzimas digestivas o pH gástrico muy ácido, irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimentos u otros fármacos, y la necesidad de contar con la colaboración del paciente.

Además, en vía gastrointestinal, los medicamentos pueden ser metabolizados por enzimas de la mucosa por la flora intestinal o el hígado, antes de llegar a la circulación general.

La mayoría de las drogas absorbidas del tracto gastrointestinal entran a la circulación portal y llegan al hígado antes de distribuirse a la circulación general. Esto limita la eficacia de muchas drogas administradas por vía oral.

La vía oral sin deglución:

Sublingual - La absorción en la mucosa bucal tiene importancia especial para la administración de ciertos medicamentos, no obstante ser pequeña su área de absorción. Por ejemplo, la nitroglicerina es eficaz por vía sublingual por que no está ionizada y es de gran liposolubilidad; por consiguiente, se absorbe con gran rapidez. De igual forma, es tan potente que basta con que se absorban de él unas cuantas moléculas para que produzca un efecto terapéutico. Puesto que las venas de la boca drenan en la cava superior, el fármaco tampoco se ve sometido al metabolismo rápido de primer paso por el hígado.

La colocación debajo de la lengua permite que el medicamento se difunda a través de los capilares por lo tanto, entra a la circulación sistémica directamente.

Administrar un agente por esta vía, tiene la ventaja de que la droga evita los intestinos y el hígado y no se inactiva por el metabolismo.

Transepitelial - Inyección en la mucosa oral. Usado principalmente en Odontología para infiltrar anestésicos locales.

Rectal.- Esta vía suele ser útil cuando la ingestión del medicamento resulta imposible a causa de vómito o inconsciencia del enfermo. Cerca del 50% del fármaco que se absorbe por el recto esquivará el paso por el hígado, de esta forma, la posibilidad de metabolismo de primer paso por dicha glándula es menor que con una dosis ingerida. Sin embargo, la absorción por el recto suele ser irregular e incompleta, y muchos fármacos irritan la mucosa de dicho órgano. Es una vía ideal para administrar antieméticos.

Vía parenteral

Este tipo de administración se usa al emplear medicamentos que son pobremente absorbidos en el tracto gastrointestinal, como la insulina que es inestable en este medio. Esta vía se usa también en pacientes inconscientes o bajo circunstancias en las que sea necesaria una acción rápida.

La administración parenteral brinda un mayor control sobre la dosis de medicamento que entra en el organismo. Las principales formas de aplicación parenteral son la intravenosa, subcutánea e intramuscular.

Vía intravenosa.- La inyección intravenosa de fármacos en solución acuosa permite evitar los factores que intervienen en la absorción por las vías digestivas, y obtener la concentración deseada del medicamento en la sangre, con una exactitud que no se consigue por otras vías.

Pese a sus ventajas, la vía intravenosa presenta algunos inconvenientes. Tienden a presentarse reacciones desfavorables por la gran rapidez con que se alcanzan concentraciones altas del producto en el plasma y los tejidos.

Una vez inyectado el medicamento, es imposible revertir su acción. La capacidad de aplicar inyecciones por esta vía de administración depende de la posibilidad de encontrar una vena permeable.

La inyección intravenosa debe hacerse con lentitud, manteniendo una vigilancia constante de las reacciones del enfermo

Vía subcutánea.- La velocidad de absorción después de inyección subcutánea suele ser lo bastante baja y constante como para lograr un efecto sostenido. La absorción de medicamentos implantados debajo de la piel en la forma de un pellet ocurre lentamente durante un periodo de semanas o meses. Esto permite la administración eficaz de algunas hormonas

Vía intramuscular - Los fármacos en solución acuosa se absorben con gran rapidez después de inyectarlos intramuscularmente, lo que depende de la velocidad del flujo de sangre en el sitio de inyección

Se produce una absorción constante y muy lenta por la vía intramuscular cuando el fármaco está en solución oleosa. A menudo la penicilina se administra en estas presentaciones. En caso de sustancias demasiado irritantes para ser inyectadas por vía subcutánea, se aplican por vía intramuscular.

La absorción de la droga en soluciones acuosas es rápida. Así como el vehículo se difunde fuera del músculo, el medicamento se precipita en el sitio de la inyección. Después el fármaco se disuelve lentamente, produciendo una dosis sostenida por un periodo amplio.

Vía intraarterial.- Es poco frecuente su uso pero se emplea para limitar el efecto de un medicamento a un tejido u órgano en particular. A veces se administra por esta vía agentes que sirven para estudio diagnóstico. La inyección en una arteria exige gran cuidado y debe ser practicada por un experto. Cuando los medicamentos se proporcionan por esta vía se pierde el metabolismo de primer paso y los efectos depuradores del pulmón

Vía intrarraquídea - La barrera hematoencefálica impide o retarda la penetración de los fármacos en el sistema nervioso central. Se usa para obtener efectos locales y rápidos en las meninges o el eje cefalorraquídeo en caso de infecciones agudas del sistema nervioso central

Otras vías de administración

Inhalación.- Esta vía produce una administración rápida del medicamento a lo largo de la superficie de las membranas mucosas del tracto respiratorio y el epitelio pulmonar provocando un efecto casi tan rápido como la inyección intravenosa. Esta vía se usa para medicamentos en estado gaseosos o aquellos que se dispersen en forma de aerosoles. Tiene gran utilidad en pacientes con enfermedades respiratorias pues la droga llega directamente al sitio de acción y los efectos colaterales sistémicos se minimizan

Vía tópica.- Se emplea al necesitar un efecto local de algún fármaco. Por ejemplo el clotrimazol que se aplica en forma de crema directamente sobre la piel

Vía transdérmica.- Esta ruta produce efectos sistémicos a través de la aplicación del medicamento sobre la piel. Los parches usan esta vía. La velocidad de absorción puede variar considerablemente dependiendo de las características de la piel y el sitio de aplicación. Esta vía se usa frecuentemente al ser necesaria una liberación sostenida del fármaco. Tal es el caso de la nitroglicerina en parches para tratar la angina de pecho

♦ Duración del tratamiento

Debe ser lo suficientemente largo para ser eficaz sin producir resistencia bacteriana, dependencia o tolerancia.

Existe un límite máximo indicado para casi todas las prescripciones, aun cuando vaya a continuarse la medicación por tiempo indefinido; dicho límite está influido por la estabilidad del fármaco y su costo, así como por la posibilidad de modificar el tratamiento. Un factor de importancia que debe ser un determinante de la cantidad del medicamento surtido, es el estado mental del paciente y la toxicidad potencial del compuesto.

Una regla empírica conveniente es sólo prescribir medicamento para un máximo de 14 días, a menos que el paciente vaya a tomar el compuesto durante un periodo prolongado.

El almacenamiento de porciones no usadas de una prescripción, así como compartir prescripciones con otros que no se había planeado que las recibieran son factores que deben contemplarse y manifestarse ante cualquier paciente que recibe una prescripción.

La subutilización del fármaco prescrito priva al enfermo de los beneficios terapéuticos que se deseaban. Esto puede originar recurrencia de la enfermedad o empeoramiento de la misma, aparición de microorganismos resistentes a antibióticos o la prescripción de una dosis mayor o de un fármaco más potente podría producir toxicidad.

• Cantidad administrada⁽²⁴⁾

La dosis o cantidad de la droga puede ser medida por diferentes sistemas

Aunque las medidas usadas antiguamente por los boticarios siguen siendo usadas por algunos clínicos, el sistema métrico es preferible. Los boticarios preferían el uso de números romanos mientras que el sistema métrico se representa por números arábigos. Así encontramos que la pizca es la unidad de peso y un minio es la unidad de volumen en el sistema boticario. Hay 480 pizcas en una onza y 480 minios en una onza líquida.

En el sistema métrico, el gramo es la unidad de masa y el mililitro la unidad de volumen. Un gramo equivale a 1000 mgs y 1000 mL equivalen a 1 L.

Las medidas que empleaban los boticarios no son equivalentes a aquellas usadas con fines comerciales en los Estados Unidos de Norteamérica que se basan en el sistema Avoirdupois, antiguo sistema británico de peso cuya unidad era la libra de 16 onzas.

Las medidas caseras se acostumbran cuando se prescriben líquidos. Si el paciente debe tomar cierto volumen de solución medicinal, el farmacéutico convierte el valor métrico determinado en un equivalente casero.

Desafortunadamente, los utensilios usados por los pacientes pueden variar el volumen de medicamento inicialmente recetado. Para evitar este problema, muchos productos comerciales proporcionan accesorios calibrados para lograr las equivalencias.

EQUIVALENCIA SISTEMA BOTICARIO Y SISTEMA MÉTRICO

BOTICARIOS		SISTEMA MÉTRICO
	Peso	
15 granos		1 gr.
1 grano		65 mgs.
1 dracma = 60 granos		4 gr.
1 onza		30 gr.
2.2 libras		1 kg.
	Volumen	
1 minio		0.06 mL
16 minios		1 mL
1 dracma líquido		4 mL
1 onza líquida		30 mL
1 pinta		480 mL

EQUIVALENCIA MEDIDAS CASERAS Y SISTEMA MÉTRICO

Medida casera	Volumen métrico
1 gota	0.05 mL
1 cucharadita	5 mL
1 cucharada	15 mL
1 taza de té	120 mL
1 vaso	240 mL
1 pinta	480 mL

Antes de decidir que existe una falta de respuesta o que el control no es óptimo con el tratamiento inicial debe considerarse si el medicamento se está tomando según las instrucciones. El uso excesivo del medicamento prescrito, aumenta el riesgo de reacciones adversas.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS:

La experimentación demuestra que la dosis o la concentración de un fármaco que debe proporcionar una respuesta fija, varía considerablemente de un sujeto a otro

Por lo que los terapeutas reconocen y aceptan que entre individuos, puede haber enorme variación en la respuesta a un fármaco siendo necesario individualizar el tratamiento para cada paciente.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA DOSIS EN EL INDIVIDUO:

• **Peso corporal:** Es importante debido a que la mayor parte de las fórmulas farmacéuticas se diseñan para individuos adultos que pesen 150 libras o 70 kgs., usando el equivalente métrico de la constante (150 lb) en la ecuación de la Regla de Clark. Si un medicamento se administra a un sujeto de peso mayor al normal, las concentraciones plasmáticas y tisulares del medicamento disminuirán y viceversa. Por lo que la siguiente regla nos ayuda a individualizar la dosis en el caso de personas de peso mucho mayor al normal. ⁽²⁵⁾

Regla de Clark:

$$\frac{\text{Peso del paciente (lb)}}{150 \text{ lb}} \times \text{dosis adulto con peso normal} = \text{dosis del paciente}$$

• **Edad:** Los neonatos tienen una composición del organismo distinta con respecto a la cantidad y distribución de los fluidos corporales y la grasa además de tener funciones hepáticas y renales inmaduras.

Por otra parte, los ancianos presentan cambios importantes en la funcionalidad de sus órganos, en general hay una disminución de los flujos sanguíneos hepáticos y renales, produciendo un aumento en la vida media del fármaco.

La forma de biotransformación de los medicamentos así como su reacción a ellos va a variar en estos grupos poblacionales debido a que las pruebas clínicas son realizadas sobre adultos jóvenes o personas maduras y deben considerarse los ajustes pertinentes para obtener los efectos buscados en niños o sujetos ancianos. Los niños por lo general son excluidos totalmente de los exámenes clínicos hasta que las drogas han sido completamente evaluadas en adultos a no ser que el medicamento pretenda usarse para alguna enfermedad únicamente pediátrica.

Sin estudios pediátricos o medios de información científica, la etiqueta no puede contener indicaciones sobre posología, efectos adversos, indicaciones o contraindicaciones en niños. Por esta razón, en octubre de 1992, la FDA propuso cambios en la regulación de los medicamentos etiquetados para uso pediátrico. Con esta propuesta se intenta fomentar el desarrollo de información pediátrica a través de estudios clínicos en niños o extrapolando los hallazgos obtenidos en adultos y así poder incluir esta información en las etiquetas.

Una forma de individualizar la dosis es empleando la regla de Young:

$$\frac{\text{Edad del niño (años)}}{\text{edad del niño} + 12} \times \text{dosis del adulto} = \text{dosis infantil}$$

Este cálculo de la dosis se basa en la edad del niño calculando que un niño de 12 años recibe la mitad de la dosis de un adulto.

- **Sexo:** Se debe tomar en cuenta la mayor cantidad de tejido adiposo en las mujeres puesto que este es metabólicamente lento

- **Temperatura corporal.** La hipertermia y humedad alta pueden ocasionar pérdida de líquidos y sales corporales ocasionando cambios en el volumen de distribución

- **Estado nutricional:** En casos de desnutrición, hay menor síntesis de proteínas que se reflejan como hipoalbuminemia y disminución en la velocidad del metabolismo. Esto ocasiona cambios en el volumen de distribución y en la velocidad de eliminación de los compuestos.

- **Embarazo:** Durante este estado, se producen cambios en el contenido de lípidos del organismo, cambios hormonales que pueden ocasionar cambios en el metabolismo de compuestos y decremento en el flujo renal lo que retrasa la eliminación del fármaco. También debe considerarse si el fármaco es capaz de pasar a circulación fetal, y considerar si se está distribuyendo en los órganos del feto. La barrera placentaria no debe ser considerada como tal, ya que prácticamente todos los medicamentos la atraviesan y pueden resultar teratogénicos.

- **Tiempo de vaciado gástrico:** Infiuye en la cantidad y velocidad de absorción de los fármacos. Este puede variar según el tipo y cantidad de comida y líquidos ingeridos, viscosidad del contenido gastrointestinal o pH.

- **Composición genética:** Algunas veces un solo gen puede afectar la respuesta farmacológica, causando un cambio anormal en un tejido o enzima. Por ejemplo la succinilcolina, que produce relajación músculo esquelético es inactivada en unos minutos por la enzima colinesterasa encontrada en el plasma y el hígado. Sin embargo, en algunos individuos la respuesta producida dura varias horas. Estos individuos poseen una colinesterasa anormal que no puede metabolizar adecuadamente a la succinilcolina. Este rasgo genéticamente determinado no causa problemas sino hasta que se administran drogas que son inactivadas por colinesterasa⁽¹⁵⁾

- **Enfermedades cardiovasculares** Se describe disminución en la velocidad de absorción, depuración hepática prolongada y disminución del volumen de distribución de algunos fármacos

- **Enfermedades hepáticas:** Puede presentarse disminución en la depuración total, disminución de la síntesis de albúmina sérica y consecuentemente, cambios en el volumen de distribución de los fármacos que se unen a proteínas plasmáticas

- **Enfermedades renales:** Producen alteraciones en la excreción de los fármacos.

Al calcular el grado de filtración glomerular, se puede individualizar la dosis y detectar algún problema renal agudo. Esto se ajusta con la ecuación de Gault - Cockcroft:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kgs)}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}}$$

Por ejemplo: Un individuo con insuficiencia renal de 50 años que pese 70 kgs recibirá el 80% de la dosis normal para adultos.

En mujeres, la ecuación se multiplica por 0.85

Los valores normales de creatinina son: 0.6-1.2 mg/dl. Estos generalmente tienden a ser constantes pero se elevan durante el embarazo o al practicar ejercicio, o en presencia de ácido ascórbico, y disminuyen en presencia de algunos antibióticos.

En la insuficiencia renal hay acúmulo de compuestos que se eliminan por esta vía.

• **Aquiescencia:** El apego del paciente al régimen de administración recibe el nombre de aquiescencia⁽²⁶⁾.

La mayoría de los médicos presuponen que una vez efectuado el diagnóstico y escrita la receta se beneficiará al enfermo. Pero, la farmacoterapia tiende a quedar comprometida por la falta de apego completo a la prescripción por parte del paciente. Los errores frecuentes en el cumplimiento de un régimen por parte de un paciente pueden ser la omisión, uso de medicamentos por razones erróneas, dosificación, cronología o secuencia, agregar medicamentos no prescritos, o terminar de manera prematura la farmacoterapia.

No se vislumbra una solución definitiva al problema de la falta de cumplimiento de la prescripción, aunque el aumento de la comunicación entre médico - paciente puede resultar de gran utilidad.

Los errores y la falta de cumplimiento de la prescripción ocurren con mayor frecuencia en edades extremas y en personas que viven solas. Los ancianos tienden a presentar problemas debido a olvidos o negligencia.

Los pacientes con enfermedades de alto riesgo se apegan mejor a los horarios de administración en relación a los que presentan un padecimiento menor.

El régimen terapéutico tiene mayor incidencia de fracaso entre más complejo sea el tratamiento en términos de dosis y número de medicamentos.

Es necesario que el médico investigue los hábitos de consumo de alimentos, sueño y trabajo del paciente. Ya que de otro modo, pudiera recetar un medicamento para administración 3 veces al día con las comidas a un individuo que sólo come dos veces al día o duerme todo el día y trabaja por la noche.

Los pacientes a menudo suspenden la aplicación de medicamentos cuando aparecen efectos adversos menores puesto que no se les ha comunicado que este tipo de reacciones es frecuente y no debe provocar temor.

Los factores educativos, económicos, étnicos y de personalidad también llegan a influir sobre el apego a la receta.

- **Variabilidad biológica**

La variación biológica en el efecto de un fármaco es una razón importante para individualizar la dosis y ajustar el tratamiento a las necesidades del paciente determinado. Esto se conoce como idiosincrasia que es la reacción cualitativamente diferente a los efectos obtenidos en la mayoría de los pacientes sin ser atribuibles a una alergia.

Tal es el caso de personas que presentan una respuesta mucho mayor a lo normal a una dosis ordinaria. Esta respuesta recibe el nombre de hipersusceptibilidad. También se encuentran pacientes hiposusceptibles así como normosusceptibles a determinado fármaco.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA DOSIS POR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Los efectos de una droga pueden aumentar, disminuir o alterarse por la administración concomitante de otro compuesto.

Efectos no esperados del medicamento:

En algunos casos la combinación de dos o más medicamentos producen respuestas atípicas que no se observan cuando se administran por separado ni siquiera en sobredosis

Sinergismo:

La combinación de dos o más agonistas produce un efecto que es cuantitativamente mayor que el que puede ser alcanzado por dosis efectivas máximas de un solo fármaco.

Un ejemplo es la administración combinada de agentes antimicrobianos para el tratamiento de ciertas infecciones y agentes antineoplásicos.

Puede ser un efecto potencializado o una suma de efectos:

Potencialización:

Ocurre cuando se combinan dos medicamentos que no comparten la misma actividad farmacológica y resulta un efecto mayor del esperado de alguna de las drogas. El efecto es mayor que los efectos aislados. Este se observa al administrar estrógenos con progestágenos como anticonceptivos produciendo un efecto mucho mayor.

Sinergia aditiva.

Se refiere a la suma del efecto de dos o más fármacos que producen efectos idénticos o relacionados. El efecto máximo que se alcanza no es muy diferente al que se puede obtener si se administra un solo medicamento en la dosis suficiente

Este tipo de sinergia se observa comúnmente en los AINE's como la aspirina y la pirazolona

Antagonismo:

Indica que la respuesta biológica o clínica de un medicamento es reducida o anulada debido a la administración de un segundo agente. La acción de uno a ambos medicamentos puede ser disminuido o inhibida por completo

Un ejemplo de este tipo de interacción se observa en la antibioticoterapia, donde la combinación de un medicamento que actúe inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, como la penicilina, y otro que actúe inhibiendo la síntesis de proteínas, como la tetraciclina, produce un efecto antimicrobiano menor del que se obtendría administrando dosis adecuadas de cualquiera de los medicamentos aplicados solos⁽²⁷⁾.

FACTORES EN EL MEDICAMENTO QUE PUEDEN MODIFICAR LA DOSIS:

Además de las variables biológicas de cada paciente, se debe considerar algunos factores inherentes al medicamento para obtener el éxito farmacoterápico buscado

Tolerancia

Es la disminución paulatina del efecto del medicamento cuando se administra la misma dosis a los mismos intervalos. La tolerancia se caracteriza por la necesidad de aumentar las cantidades de un fármaco para obtener el mismo efecto cuantitativo. Se conocen dos tipos de tolerancia:

La tolerancia farmacocinética en la que la concentración efectiva del medicamento está disminuida. La tolerancia farmacodinámica en la cual la actividad de una concentración determinada de medicamento es reducida.

La taquifilaxia se refiere a la tolerancia de desarrollo rápido con pocas dosis.

FACTORES DE LOS MICROORGANISMOS QUE MODIFICAN LA DOSIS:

RESISTENCIA BACTERIANA

El uso masivo de los antimicrobianos tanto en humanos como en animales, ha creado un problema de resistencia que se ha incrementado rápidamente convirtiéndose en un problema de salud pública.

Los microorganismos son responsables de una gran cantidad de enfermedades infecciosas y los antimicrobianos se han desarrollado para combatir la difusión y severidad de las distintas infecciones.

El primer antibiótico se descubrió en 1942 por Alexander Fleming y lo denominó "Penicilina". El uso indiscriminado de estos agentes ante cualquier infección real o probable en cualquier dosis y por un periodo indeterminado, fuerza a los microorganismos a adaptarse o a morir. Los que sobreviven, poseen información genética que los hace resistentes a algún tipo de agente.

Médicamente, un microorganismo resistente es aquel que no muere al estar expuesto a determinado medicamento durante un tratamiento apropiado.

Las infecciones producidas por microorganismos resistentes no responden a tratamientos convencionales, lo que da como resultado un curso de la enfermedad más prolongado y con un riesgo mucho mayor. La resistencia bacteriana se detecta frecuentemente a través de pruebas de laboratorio al realizar un antibiograma.

Los pacientes que se encuentran bajo un tratamiento siguen siendo personas infectadas que diseminan la infección exponiendo a la demás población en general a la infección producida por cadenas resistentes

Cuando una infección se vuelve resistente a los antimicrobianos de primera elección, es necesario combatirla con agentes de segunda elección preferentemente por vía parenteral

A la gran mayoría de los pacientes se les prescribe algún antimicrobiano sin que el médico conozca a ciencia cierta la causa de la infección y en muchos países como el nuestro los antimicrobianos se pueden adquirir fácilmente en farmacias sin prescripción médica. Sumando a esto, la tendencia de los pacientes a olvidar o interrumpir su tratamiento prematuramente proporcionando así un ambiente ideal para la adaptación de los microorganismos en vez de producir su muerte. La resistencia es una respuesta natural de los microorganismos a la exposición constante de agentes antimicrobianos

Debido a que este es un problema mundial de salud pública, en enero de 1999, en Nepal, se llevaron a cabo 2 seminarios sobre el uso de información farmacéutica para mejorar la prescripción y asesorar a los pacientes sobre el uso de los antimicrobianos

En febrero de este mismo año, Nancy Blum, integrante de United States Pharmacopeia, desarrolló una estrategia global para controlar la resistencia bacteriana, el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos y nuevas estrategias de educación pública^{(28) (29)}.

Mecanismos de resistencia bacteriana

- Resistencia natural. Las bacterias son inherentemente resistentes a algún antibiótico. Tal es el caso de las bacterias Gram negativas que cuentan con una membrana externa que establece una barrera permeable contra los antibióticos.
- Resistencia adquirida. Las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos en poblaciones bacterianas previamente sensibles a antibióticos. Este tipo de resistencia es el resultado de cambios en el genoma bacteriano.
- Evolución vertical. Una mutación espontánea en un cromosoma bacteriano brinda resistencia a un miembro de la población bacteriana. En el ambiente selectivo del antibiótico, los microorganismos no mutantes se murieron y los mutantes resistentes fueron capaces de crecer y florecer.
- Evolución horizontal. Es la adquisición de genes resistentes a partir de otros organismos. Algunas bacterias desarrollan resistencia genética por procesos de mutación y selección y luego donan estos genes a algunas otras bacterias a través de algunos de los procesos de intercambio genético que se llevan a cabo dentro de la bacteria.

Las bacterias pueden intercambiar genes a través de 3 procesos: Conjugación, transducción y transformación

1. Conjugación: Mecanismo de intercambio de información genética que involucra contacto célula a célula cuando el DNA cruza un pili sexual de donante a receptor.
2. Transducción: Un virus transfiere genes a una bacteria
3. Transformación: El DNA es adquirido directamente del ambiente el cual ha sido liberado de otras células. La recombinación genética puede seguir la transferencia de DNA de una célula a otra guiando el surgimiento de un nuevo genotipo⁽²⁹⁾

FACTORES QUE AUNADOS A LA DOSIS INFLUYEN SOBRE LA CONCENTRACIÓN DEL MEDICAMENTO EN SU SITIO DE ACCIÓN

Para producir un efecto farmacológico determinado, se deben alcanzar concentraciones adecuadas del medicamento en los sitios donde se necesita que actúe. Las concentraciones se dan en función de la dosis administrada pero también dependen de los procesos farmacocinéticos y su paso a través de las membranas celulares. Si conocemos estos procesos, podremos establecer la dosis necesaria para alcanzar determinada concentración.

En esto radica la importancia de conocer los mecanismos a través de los cuales los fármacos cruzan las membranas así como las propiedades físicoquímicas de las moléculas y las membranas que influyen en dicho desplazamiento.

Los procesos farmacocinéticos están influenciados por la facilidad o dificultad de la droga para desplazarse a través de membranas celulares por difusión pasiva o transporte especializado.

TRANSFERENCIA

Mecanismo a través del cual, los fármacos cruzan la membrana de las células.

Mecanismos pasivos:

Reciben este nombre ya que no requieren energía para poder llevarse a cabo.

- Difusión simple - Mecanismo de translocación pasivo consistente en el paso de sustancias disueltas y gases a través de membranas como consecuencia de la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana. Depende básicamente de la dosis del medicamento proporcionada, su grado de dilución y la concentración alcanzada
- Filtración - Es un mecanismo de transferencia pasiva en el cual es importante considerar el tamaño de las moléculas puesto que el peso molecular es inversamente proporcional a la capacidad de filtración
- Ionización - Consiste en el paso de sustancias disociadas a través de las membranas celulares. La ionización de los medicamentos es inversamente proporcional a su capacidad de transferencia y va a depender del pH del medio (cantidad de iones Hidrógeno) y del pK del medicamento (grado de acidez del medicamento)

Por lo que

Medio (pH)	Medicamento (pK)	Capacidad disociación o ionización	Capacidad de Translocación
Ácido	Ácido	No	Si
Básico	Ácido	Si	No
Básico	Básico	No	Si
Ácido	Básico	Si	No

Mecanismos activos:

Algunas drogas que por su tamaño no pueden atravesar las membranas a través de los poros, lo pueden hacer a través de procesos de transporte especializado. Entre sus características se encuentran la selectividad, la inhibición competitiva por congéneres, la necesidad de energía, saturación y desplazamiento contra un gradiente electroquímico.

- Difusión facilitada.- Proceso de transporte mediado por portadores en que no hay incorporación o utilización de energía y el desplazamiento del medicamento no se produce contra un gradiente electroquímico. La glucosa se une al fosfato y forman glucosa 6-fosfato facilitando así el paso a la membrana.
- Transporte activo - Una molécula de acarreo dentro de la membrana se combina con un fármaco y lo transporta a través de la membrana celular, donde se libera el medicamento. Las moléculas pueden transportarse bidireccionalmente.

Este proceso requiere de energía porque las moléculas se desplazan contra gradientes de concentración, esto es, de un área baja de concentración a una elevada. Las proteínas de acarreo son muy específicas y transportan sólo aquellos agentes que están estructuralmente relacionados con agentes químicos naturales del organismo.

A diferencia de la difusión pasiva, el número de moléculas que puede pasar por *transporte activo* a través de la membrana está limitado por el número de moléculas de acarreo disponible.

- Endocitosis y exocitosis - La membrana contribuye al paso de sustancias al interior de la célula por medio de la invaginación de las partículas. El proceso incluye el englobamiento de sustancias por la membrana celular, que forma una vesícula alrededor del contenido. La vesícula se revienta del otro lado de la membrana y su contenido se libera.

Esto se lleva a cabo a través de 2 modalidades: Pinocitosis en caso de tratarse de partículas líquidas y fagocitosis al transportar sustancias sólidas. El proceso inverso se conoce como exocitosis y consiste en expulsar sustancias a través de la membrana^{(30) (31) (32)}.

Velocidad de transferencia

La transferencia resulta inversamente proporcional al tamaño molecular. Mientras que es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana y también del coeficiente de partición lípido/agua propio del fármaco.

Ya que a mayor coeficiente, más grande será la concentración del medicamento en la membrana, y más rápida será su difusión. Una vez que se alcanza un estado estable, la concentración del medicamento libre es igual a ambos lados de la membrana si no se trata de un electrolito.

En caso de un compuesto ionizado las concentraciones en equilibrio dinámico dependerán de la diferencia entre el pH de cada lado de la membrana, lo que puede influir en el estado de ionización de la molécula a cada lado de la misma así como en el gradiente electroquímico correspondiente a un ion.

Medicamentos que pueden modificar la transferencia

- a) **Sustancias alcalinizantes:** Los barbitúricos que derivan del ácido barbitúrico, son medicamentos ácidos que se excretan por riñón. El ácido barbitúrico llega a la orina que tiene un pH de 4.2 provocando que se transfiera y se reabsorba el fármaco puesto que no se ioniza. En caso de una sobredosis de barbitúricos, el tratamiento es alcalinizar la orina por medio de la administración de bicarbonato de sodio.

- b) **Sustancias acidificantes:** La excreción renal de fármacos alcalinos como las amfetaminas, puede intensificarse al acidificar la orina lo que se logra con la administración de cloruro de amonio o ácido ascórbico.

- c) **Sustancias que compiten por sistemas enzimáticos específicos de transporte:** Si al prescribir penicilina se quiere prolongar su acción, se administra Probenecid que ocupa las enzimas que sirven a la penicilina para su excreción.

FARMACOCINÉTICA

Es la influencia del sistema biológico sobre el medicamento. Y se encarga de estudiar la absorción, circulación, distribución, biotransformación, y excreción de los fármacos. Estos procesos aunados a la dosis, son los que rigen la concentración de un producto medicamentoso en su sitio de acción y, por lo tanto, la intensidad de los efectos obtenidos en función del tiempo.

Una droga para producir sus efectos característicos, debe estar presente en concentraciones apropiadas en sus sitios de acción. Las concentraciones alcanzadas dependen de la cantidad de droga administrada, el grado y la velocidad de su absorción, distribución, unión o depósito en los tejidos, biotransformación y excreción^{(33) (34)}.

PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

Dentro de los procesos farmacocinéticos se encuentran la absorción, circulación, distribución, biotransformación, y excreción de los fármacos.

Absorción

Es el paso del medicamento de su sitio de administración al plasma.

Clínicamente es importante conocer la biodisponibilidad del medicamento o la cantidad y velocidad de entrada de las drogas a la circulación y a los tejidos.

Factores que modifican la absorción.

Además de los factores fisicoquímicos que modifican el transporte transmembrana hay una cantidad considerable de variables que influyen en la absorción de los medicamentos

Los fármacos en solución acuosa se absorben con mayor rapidez que los que se presentan en soluciones oleosas, suspensiones o formas sólidas, porque se mezclan con mayor facilidad con la fase acuosa en el sitio de absorción

La velocidad de absorción se ve influenciada por la concentración del medicamento. Las drogas que se introducen en el sitio de administración en soluciones altamente concentradas se absorben con mayor rapidez que los que están en baja concentración

Otro factor es la circulación en el sitio de absorción; ya que un aumento en el flujo de sangre, producido por masaje o aplicación de calor, acelera la absorción del medicamento, pero en caso de vasoconstricción, la disminución del flujo retarda la absorción

El área de la superficie absorbente también debe ser considerado. Los fármacos se absorben con gran rapidez en áreas grandes, como el epitelio pulmonar o la mucosa intestinal. Esto depende en gran parte de la vía de administración empleada^{(35) (36) (37)}

Circulación

Los medicamentos pueden circular por el torrente sanguíneo en 2 formas: libre o unido a proteínas plasmáticas.

El medicamento en forma libre se encuentra activo. El fármaco puede ser afin a proteínas como la albúmina, por esto en muchas ocasiones queda más tiempo en circulación al quedar abrazado a proteínas plasmáticas y por lo tanto no está activo pero cuando llega a los tejidos, ha perdido su unión a proteínas plasmáticas y ya es activo.

Cuando un medicamento tiene gran afinidad a proteínas, la fracción libre es menor, su acción es menor y por lo tanto se necesita administrar una dosis alta puesto que son menos potentes. Este es el caso de la digoxina, glucósido cardioactivo, con gran afinidad a proteínas plasmáticas por lo que se debe prescribir en dosis altas para que sea eficaz.

En la circulación las drogas están unidas principalmente a la albúmina, una proteína plasmática. La cantidad que se une está en equilibrio con la cantidad que está libre, si el enlace es débil, una mayor proporción de droga estará libre.

El fármaco unido a proteínas, por fuerzas de Van der Waals, actúa como reservorio por lo que debemos saber cuál es el grado de afinidad a proteínas presenta cada medicamento para determinar el tiempo que se deben espaciar las tomas del medicamento. La unión a proteínas es reversible. El fármaco que se une a proteínas está protegido contra la liposolubilidad por lo que se retarda su vida media, se elimina lentamente y posee un acceso limitado al sitio de acción.

Distribución

Es el paso del medicamento del plasma a los tejidos; influye la llegada de la fracción libre del medicamento a sus sitios de acción extravasculares y es responsable de la actividad de la droga.

La distribución de un medicamento depende del flujo sanguíneo de cada órgano, de su capacidad de ionización, de la presencia de barreras biológicas, de la presencia de medicamentos que desplacen su unión a proteínas, del volumen de distribución, de su tamaño y liposolubilidad además de su grado de unión a proteínas plasmáticas y tisulares.

La mayoría de las moléculas hidrosolubles y todas las liposolubles, atraviesan las paredes de los capilares. para pasar al líquido intersticial, donde llegan a otras superficies celulares. Sólo las moléculas liposolubles atravesarán la membrana de estas células.

Un órgano que está bien provisto de vasos sanguíneos, recibirá a las moléculas más rápido. El cerebro, el músculo cardíaco, el riñón y el hígado presentan más irrigación que el hueso y la grasa. Las drogas liposolubles, se acumulan en tejido adiposo y debido al grado de irrigación, el almacenaje y el regreso a la circulación serán lentos; por lo que, la droga no puede mantener una respuesta sostenida.

Mientras que al administrar crónicamente un medicamento como la quinina, droga contra el paludismo, la concentración en hígado será mucho mayor que en el plasma. La liberación de este fármaco del hígado provoca una respuesta sostenida de la droga.

La distribución en los tejidos depende de la capacidad del medicamento de unirse a las proteínas plasmáticas. La droga que se une a proteínas no es capaz de llegar al sitio de acción o producir un efecto farmacológico. La unión es de importancia variable, dependiendo de la fuerza y reversibilidad del enlace que a su vez afecta la cantidad de droga unida.

Al administrar un medicamento en sobredosis si este se une a proteínas plasmáticas produce una intoxicación y si se une a proteínas tisulares, se presenta una acumulación de medicamento en dicho tejido.

Las drogas liposolubles penetran al cerebro con la misma facilidad con que entran a otros tejidos en el organismo. La buena irrigación es responsable de la rápida distribución de drogas en esta área.

Las drogas hidrosolubles, a excepción de moléculas muy pequeñas y de aquellas pocas drogas que se desplazan por difusión facilitada, no logran abandonar los vasos sanguíneos del cerebro debido a la íntima unión entre las células endoteliales de los capilares, puesto que casi no existe espacio entre las células para que pasen las moléculas.

Además, las células endoteliales de los capilares del sistema nervioso central no llevan a cabo procesos de endocitosis. Debido a esta barrera, las drogas hidrosolubles no pueden llegar al líquido intersticial que baña al cerebro y evita el contacto con las neuronas del S.N.C.

La placenta es otra barrera biológica. Esta es más permeable a las moléculas hidrosolubles en comparación con la barrera hematoencefálica. Esta barrera se vuelve más delgada conforme avanza el embarazo. La barrera placentaria es de efectividad limitada y no existe garantía de que cualquier droga en el torrente sanguíneo materno permanezca aislado del feto. Las drogas que cruzan la placenta pueden causar deformidades en el feto, especialmente cuando se le administran a la madre en el primer trimestre de embarazo^{(38) (39) (40) (41)}.

Biotransformación

Es el cambio de la estructura química original del fármaco, que lo hace diferente. Y da como resultado el cambio de medicamento a metabolitos por medio del proceso de bioactivación o bioinactivación. En la bioactivación un medicamento inactivo o poco activo se convierte en un producto metabólico activo o más activo. Y en la bioinactivación un medicamento activo se convierte en uno inactivo o un medicamento muy activo se vuelva menos activo.

La biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado en el sistema microsomal hepático pero también se puede llevar a cabo en el plasma, saliva, estómago, pulmones o cerebro.

Mecanismos de biotransformación:

a) **Enzimáticos:** Requieren como su nombre lo indica la presencia de enzimas para llevarse a cabo.

■ **Sintéticos o de conjugación:**

- **Glucuronidación:** En este proceso interviene la gluconiltransferasa. El cloranfenicol se une al ácido glucurónico y se forma un glucurónido formando glucurónido de cloranfenicol.
- **Metilación:** Recibe este nombre ya que gana un ion metilo. Este proceso lo sufre, por ejemplo, la norepinefrina al convertirse en epinefrina gracias a la metiltransferasa.

- Acetilación: Se lleva a cabo a partir de la acetiltransferasa. Las sulfonamidas se inactivan por acetilación uniéndose al ácido acético.

■ No sintéticos:

- Oxidación: En este proceso se ganan iones oxígeno producto de la oxidación. En todos interviene el citocromo P-450, que es un complejo del cual deriva la citocromoreductasa, la enzima que favorece a la oxidación. Dentro de este proceso se presentan algunas variables como son:
 - * Hidroxilación en la cual se ganan grupos hidroxilos. La testosterona se biotransforma en hidroxiprogesterona o el fenobarbital en parahidroxifenobarbital
 - * Desoxialquilación existe una pérdida de un grupo metilo. La codeína o metilmorfina al biotransformarse pierde un metilo y se convierte en morfina.
 - * Desulfuración Hay una pérdida de iones azufre, tal es el caso del paratión que se transforma en paraoxón.
- Reducción: Es el proceso a través del cual alguna sustancia pierde oxígeno. Como el hidrato de cloral pierde oxígeno y se transforma en tricloroetanol.

- Hidrólisis. Se lleva a cabo en presencia de agua. La procaína, éster del ácido para-amino-benzóico, se biotransforma en PABA y dietilaminoetanol debido a la esterasa.

b) No enzimáticos

- Ionización.- Proceso de disociación de una sustancia.
- Adsorción.- Unión del medicamento a receptores por medio de enlaces químicos. Cada fármaco tiene su receptor y si está unido a él, no permite que actúe otro sobre el mismo receptor. Es el caso de la adrenalina que se adsorbe en presencia de coloides como la gelatina.
- Quelación.- Los medicamentos atrapan iones metálicos introduciéndolos en sus moléculas produciendo quelatos que se excretan más rápido. Este proceso es de gran utilidad en caso de intoxicación por un metal como el plomo que produce saturnismo y al usar el etil diamino tetraacetic acid (EDTA) que atrapa los iones plomo y mercurio formando quelatos fáciles de excretar⁽⁴²⁾
(43) (44)

Reabsorción

Cuando un medicamento pasa por el túbulo distal, su concentración aumenta y excede la concentración del espacio perivascular. Si la droga no tiene carga, puede difundirse hacia afuera del lumen renal y regresar a la circulación sistémica.

Manipular el pH de la orina para incrementar la forma ionizada del fármaco en el lumen, puede usarse para minimizar la cantidad de difusión y aumentar la depuración de un medicamento indeseable. Por ejemplo, los pacientes con una sobredosis de fenobarbital reciben un tratamiento a base de bicarbonato, que alcaliniza la orina y mantiene la droga ionizada y por lo tanto fácilmente excretada.

Redistribución

Una vez que la droga se reabsorbe, puede llegar nuevamente a los tejidos⁽⁴⁵⁾.

Excreción

Es el proceso que contribuye a la finalización de la respuesta de una droga. Los medicamentos pueden ser desalojados del cuerpo por cualquier órgano que haga contacto con el medio ambiente externo. El riñón es el órgano más importante en la eliminación de las drogas y sus metabolitos.

Las glándulas salivales, sudoríparas, lagrimales, mamarias y la placenta excretan cantidades insignificantes de medicamento.

La excreción de drogas y metabolitos en orina implica 3 procesos:

1) Filtración glomerular.- Se filtran sustancias de bajo peso molecular, hidrosolubles y liposolubles, no unidas a proteínas, y ionizadas.

Los lípidos no se filtran. Al disminuir la cantidad de líquido circulante se dificulta la filtración de diversas sustancias por lo que el riñón debe excretar 1.5 lt de agua en 24 horas para estar funcionando adecuadamente en su acción filtrante.

2) Secreción tubular activa.- Se necesita la participación enzimática, principalmente la ATPasa, para llevar a cabo la transferencia. Requiere de vehículos que lleven el medicamento al interior de los túbulos para excretarse.

3) Reabsorción tubular - Es el paso de las sustancias de los túbulos renales al plasma. Puede ser pasiva o activa.

Reabsorción tubular pasiva. Se lleva a cabo en sustancias con alto coeficiente de partición lípido-agua, deben ser sustancias no ionizadas con peso molecular bajo.

Reabsorción tubular activa. Se lleva a cabo a partir de mecanismos activos. Tal es el caso del sodio y el potasio que se reabsorben a través de la ATPasa.

Las sustancias excretadas en las heces son principalmente sustancias que se ingerieron, no se absorbieron o metabolitos en vía de excreción y reabsorbidos en el tracto intestinal.

La excreción de droga por leche es importante, no por la cantidad, sino porque las drogas excretadas son fuentes potenciales de efectos farmacológicos indeseables para el lactante.

La excreción pulmonar es importante principalmente por la eliminación de gases y vapores anestésicos; a veces muy pequeñas cantidades de otras drogas o metabolitos se excretan por esta vía.

La eliminación de los medicamentos puede llevarse a cabo por biotransformación, cuando el medicamento desaparece como tal, transformándose en uno o varios metabolitos o a través de la excreción cuando el medicamento desaparece del organismo porque ha salido por cualquier vía^{(46) (47) (48) (49)}.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Relación dosis- respuesta

La farmacocinética clínica tiene por objeto esclarecer la relación cuantitativa entre la dosis y el efecto, y el marco de referencia en que es posible interpretar las cuantificaciones de las concentraciones de fármaco en un líquido biológico.

La importancia de la farmacocinética clínica depende de la mayor eficacia que pueda alcanzarse al cumplir los principios, cuando se eligen y modifican los regímenes posológicos.

Obtención de dosis establecidas a intervalos de tiempo.

La elección de dosis a intervalos de tiempo establecidos en vez de infusiones continuas es frecuentemente más conveniente.

Inyección intravenosa única

Para simplificar, se asume que un fármaco inyectado se distribuye rápidamente en un espacio único. Dado que la tasa de eliminación es de primer orden en cuanto a la concentración del medicamento, el nivel circulante del fármaco disminuye exponencialmente con el tiempo.

Inyecciones intravenosas múltiples

Cuando una droga se administra repetidamente a intervalos regulares, la concentración en plasma aumenta hasta alcanzar un estado constante.

Debido a que la mayoría de los medicamentos se administran en intervalos menores de 5 vidas medias y son eliminados exponencialmente con el tiempo, parte del fármaco de la primera dosis permanece en el organismo hasta el momento en que se administra la segunda dosis y parte de la segunda al administrar la tercera. Así, se acumula la droga hasta que, dentro del intervalo de dosificación, la tasa de medicamento perdido balancea la tasa de administración, esto es, alcanza un estado estacionario.

Efecto de la frecuencia de la dosis: La concentración de la droga en plasma oscila en la media. Usar dosis menores a intervalos cortos reducen la amplitud de oscilación en la concentración del fármaco. Sin embargo, la concentración del medicamento en estado constante y la tasa en la cual el estado de mantenimiento se acerca no se ven afectados por la frecuencia de las dosis.

Medicamentos administrados oralmente

En contraste con las inyecciones intravenosas, las drogas de administración oral se absorben más lentamente y la concentración en plasma es influida por la tasa de absorción y la tasa de eliminación del fármaco.

Cuantificación de la dosis - respuesta

Receptores

Un receptor es una macromolécula blanco especializada, presente en la superficie celular o intracelular que se une a una droga y media su actividad farmacológica. Las drogas pueden interactuar con enzimas, ácidos nucleicos o receptores de membrana. En cada caso, la formación del complejo fármaco - receptor conlleva una respuesta biológica y la magnitud de la respuesta es proporcional al número de complejos fármaco - receptor.

El receptor no solo tiene la habilidad de reconocer al medicamento, sino también la de unirse o traducir esta unión en una respuesta, produciendo un cambio en la configuración o un efecto bioquímico.

Curva dosis - respuesta

Un agonista es un agente capaz de ocupar un receptor, activarlo y producir una respuesta. La magnitud del efecto depende de la concentración de fármaco en el receptor, que es determinada por la dosis administrada y por factores característicos del medicamento.

Eficacia: Es la máxima respuesta producida por un medicamento. Un compuesto puede unirse a un receptor y no producir una respuesta. Esto se expresaría con una eficacia cero y actuaría como antagonista.

Potencia: Es la medida de la cantidad de medicamento necesario para producir una respuesta. En cuanto menor sea la dosis necesaria para producir dicha respuesta, se considera más potente. La potencia comúnmente se expresa como la dosis de droga que da 50% de la respuesta máxima.

Curva dosis - respuesta gradual.- Es la relación que existe dentro de ciertos límites, entre la amplitud de la respuesta y la magnitud de la dosis. A mayor dosis, mayor respuesta.

Curva dosis - respuesta cuantal.- A partir de la dosis umbral, la respuesta a dosis mayores siempre es de la misma amplitud. Todo fármaco tiene dos respuestas cuantales: efecto y toxicidad.

Inclinación de la curva dosis - respuesta

Esta varía de medicamento a medicamento. Una inclinación mayor, indica que un pequeño aumento en la dosis produce un cambio amplio en la respuesta^{(50) (51) (52)}.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Existen varios parámetros farmacocinéticos importantes de considerar para establecer la dosificación individualizada como son:

- **La depuración sistémica o Clearance (CL).** Nos da una clara visión de la capacidad del organismo para eliminar los fármacos. Y es el volumen de sangre que se limpia de fármaco por unidad de tiempo así como el resultado de la suma de las depuraciones realizadas, principalmente en hígado y riñón.

$$CL_{\text{Total}} = CL_{\text{hepática}} + CL_{\text{renal}} + CL_{\text{pulmonar}} + CL_{\text{otras}}$$

La depuración constituye el concepto más importante a considerar cuando se planea un régimen racional para administrar un medicamento durante un periodo de tiempo prolongado. Bajo estas condiciones, se intenta conservar concentraciones de equilibrio dinámico del fármaco dentro de límites terapéuticos predeterminados.

Si se supone que existe biodisponibilidad completa, el equilibrio dinámico se logrará cuando la tasa de eliminación es igual a la de administración del fármaco:

$$\text{Dosificación} = \text{CL} \cdot (C_{ss})$$

En donde CL es la depuración y C_{ss} la concentración en equilibrio dinámico del fármaco. De este modo, si se conoce la concentración de equilibrio dinámico buscada en el plasma o sangre, la tasa de depuración del medicamento será el elemento que rija la frecuencia con que debe administrarse.

Este concepto es de gran importancia y utilidad en la farmacocinética del ser humano debido a que la que corresponde a un fármaco en particular suele ser constante en sus diversas concentraciones clínicas. La rapidez absoluta de eliminación está en función directa de la concentración del fármaco en el plasma.

La eliminación de casi todos los productos medicinales sigue una cinética de primer orden, eliminando una fracción constante del producto por unidad de tiempo

- **Volumen de distribución.** Nos indica el volumen en que se diluye el fármaco en el organismo.

Una vez que la droga entra en el organismo, tiene el potencial de distribuirse dentro de cualquiera de las 3 secciones acuosas del cuerpo o quedar aislado en algún sitio celular.

Plasma: Si la droga es de alto peso molecular y gran afinidad a proteínas plasmáticas, es muy grande para salir por las uniones epiteliales de los capilares, permanece en el plasma vascular. Como consecuencia, el medicamento se distribuye en un volumen igual al 6% del peso corporal. En un individuo de 70 kgs se distribuye aproximadamente en 3-4 L. Los aminoglucósidos muestran este tipo de distribución.

Fluido extracelular: Si el fármaco tiene un peso molecular bajo pero es hidrofóbico, puede pasar por las uniones epiteliales de los capilares hacia el fluido intersticial. No obstante, los medicamentos hidrofílicos no pueden pasar a través de las membranas celulares para entrar a la fase acuosa dentro de la célula. Por lo tanto, estas drogas se distribuyen en un volumen que es la suma del plasma y del fluido intersticial que juntos constituyen el fluido extracelular. Esto es aproximadamente el 20% del peso corporal o 14 L en un individuo de 70 kg.

Total de agua en el cuerpo. Si el medicamento tiene un peso molecular bajo y es hidrofóbico, no solo puede pasar al intersticio a través de las uniones capilares, sino que también pasan las membranas celulares hacia el líquido intracelular. El fármaco entonces se distribuye en un volumen de aproximadamente 60% del peso corporal que en un individuo de 70 kg. se traducen en 42 L.

Obtención del volumen de distribución

Distribución del medicamento en ausencia de eliminación.- Se determina inyectando una dosis estándar de medicamento directamente al torrente sanguíneo. El fármaco puede pasar del plasma al intersticio o a las células produciendo la disminución de la concentración plasmática con el paso del tiempo.

Asumiendo para simplificar que la droga no se elimina del cuerpo, el medicamento entonces alcanzará una concentración uniforme que se sostiene con el tiempo. La concentración dentro de los vasos es el total de la droga administrada dividida entre el volumen en el que se distribuye

$$V_d = D/C$$

Dónde C es la concentración de la droga en plasma y D el total de medicamento en el cuerpo.

Distribución del medicamento al haber eliminación - Al eliminarse las drogas del cuerpo, se muestra una disminución inicial de la concentración plasmática debido a una fase rápida de distribución en la cual el fármaco se transfiere del plasma al intersticio y al fluido intracelular. Esto es seguido por una fase de eliminación más lenta durante la cual el medicamento deja el plasma y se elimina del organismo ya sea por excreción o biotransformación. El tiempo en el que el fármaco se elimina, es proporcional a la concentración de la droga.

Cálculo de la concentración del medicamento si la distribución fuera instantánea.- Asume que el proceso de eliminación empieza en el momento en que se realiza la inyección del fármaco, y continúa durante la fase de distribución. Luego la concentración de la droga en plasma puede extrapolarse al tiempo cero, o momento de la inyección para determinar la concentración que debió ser administrada si la fase de distribución ocurriera instantáneamente.

Distribución desigual del medicamento entre compartimientos.- El volumen de distribución presume que el fármaco se distribuye uniformemente en un solo compartimiento.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Sin embargo, la mayoría de los medicamentos se distribuyen en forma desigual en los distintos sectores y el volumen de distribución no describe un volumen físico real pero refleja una relación de la droga en los espacios extraplasmáticos en cuanto al espacio plasmático. Sin embargo, el volumen de distribución es útil pues puede ser usado para calcular la cantidad de medicamento necesario para alcanzar la concentración plasmática deseada.

Efecto de un volumen de distribución amplio sobre la vida media de un medicamento.- Influye enormemente ya que la eliminación del fármaco depende de la cantidad de droga enviada a hígado y riñones por unidad de tiempo

El envío del fármaco a los órganos de excreción depende no solo del flujo sanguíneo, sino de la fracción del medicamento en plasma. Si el volumen de distribución es amplio, la mayor parte del fármaco se encuentra en el espacio extraplasmático y resulta inaccesible para los órganos excretores. Sin embargo, cualquier factor que aumente el volumen de distribución puede provocar un aumento en la vida media y extender el tiempo de acción del medicamento.

Si se conoce la depuración y el volumen de distribución, se puede predecir lo que sucederá con dosis subsecuentes, no obstante, esto se dificulta debido a que sería necesario administrar dicho fármaco por vía intravenosa.

- **Constante de eliminación.** Señala la velocidad con la que el fármaco está desapareciendo de la circulación sistémica.

Se relaciona con el volumen de distribución y la depuración sistémica y depende de la capacidad metabólica y de la capacidad de eliminación renal, así como de la proporción de fármaco libre. La importancia de este parámetro se basa en el establecimiento de regímenes de dosificación racionales.

- **Vida media biológica absoluta** es el tiempo necesario para que se elimine la mitad de la dosis de fármaco que ingresó al organismo.

- **Vida media operacional óptima o hemicresis** es el tiempo en que decae a la mitad la concentración plasmática máxima.

- **Concentración máxima.** Proporciona una idea de que tan altas concentraciones se están alcanzando y que tan rápido se absorbe el compuesto para así poder establecer si se alcanzan niveles sanguíneos que pudieran ocasionar la presencia de efectos indeseables. La importancia del tiempo que tarda el fármaco en alcanzar la concentración máxima radica en el tiempo en el que pudieran aparecer efectos indeseables.

- **Área bajo la curva de los niveles plasmáticos contra tiempo.** Es un parámetro que indica cuánto fármaco se absorbió a la circulación sistémica, lo que permite saber cuánto fármaco está disponible para tener un efecto farmacológico deseado. Depende en gran parte de la depuración sistémica ya que si es muy alta, habrá menor área bajo la curva. ^{(50) (51) (52)}

AUTOMEDICACIÓN

La automedicación es un hábito autoagresivo que consiste en la ingestión *arbitraria* de medicamentos por iniciativa propia sin que medie la evaluación ni alguna prescripción facultativa. Esta conducta podrá resultar en efectos colaterales indeseables producidos por las sustancias aplicadas de manera irresponsable

Cuando un medicamento se ingiere sin la evaluación previa de un médico, por iniciativa propia, por recomendación no calificada, o por abuso, se reconoce como uso inadecuado de medicamentos. Esta práctica es muy común pero no por eso deja de ser extremadamente peligrosa.

La automedicación es una práctica común en el territorio nacional, que podría ser considerada un delito contra la salud, pero no se encuentra penada legalmente. La única mención que se hace al respecto dentro del Código Penal para el D.F. en Materna Común y para toda la República en materia Federal se encuentra en el Título séptimo "DELITOS CONTRA LA SALUD", Artículo 197 en el que se expone:

"Al que sin mediar prescripción de médico legalmente autorizada administre a otra persona sea por inyección, inhalación o por cualquier otro medio algún **narcótico** a que se refiere el artículo 193 (estupefacientes o psicotrópicos) se le impondrán de 7 a 9 años de prisión y de 60 a 180 días de multa cualquiera que fuera la cantidad administrada. Las penas se aumentarán hasta una mitad más si la víctima fuere menor de edad o incapaz de comprender la relevancia de la conducta para resistir al agente."

Esta práctica representa un alto riesgo de deterioro de la salud y podría empeorar la situación de enfermedad que lo llevó a automedicarse en primera instancia. Las reacciones que se produzcan van a depender de la dosis, y las interacciones medicinales así como la idiosincrasia entre otros factores considerados con anterioridad.

Las causas de automedicación son diversas pero se concentran básicamente en patrones culturales como la presión de grupo o la falta de información.

Debido a que todo medicamento debe ser manejado por un médico y es necesario que se sigan sus instrucciones en cuanto a dosis y horario; es responsabilidad del facultativo, conocer los medicamentos prescritos para lograr una farmacoterapia óptima a través de la individualización, según los requerimientos de cada paciente⁽⁵³⁾.

CONCLUSIONES

Es importante destacar que el prescriptor puede basarse en la dosis habitual de cada medicamento establecida en fuentes oficiales o semioficiales de información. Más sin embargo, es necesario considerar que cada individuo cuenta con características propias descubiertas en la historia clínica que deben ser tomadas en cuenta antes de prescribir cualquier medicamento en cualquier dosis.

En conclusión, debido a la complejidad y a la gran variedad de factores que deben ser considerados para determinar la individualización de la dosis, es importante el apego a las prescripciones médicas y evitar al máximo la automedicación pues puede provocar efectos nocivos para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) www.geocities.com/CapeCanaveral/3618
- (2) **Montanari, C** A Química Medicinal Na próxima Década 1997
- (3) **Medina E.** La Materia Médica en la Antigüedad. InforSyntex 1995; 21:3-5
- (4) **Calvo M,** Toxicidad de los Minerales Facultad de Veterinaria, España
- (5) **Lorusso M.,** Officina Delle erbe L'ARNLICA 1994
- (6) **Medina E,** La Materia Médica en la Edad Media InforSyntex 1995, 21 2-7
- (7) **Yagiela J,** _Pharmacology and Therapeutics for Dentistry 4ª ed. Ed Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 703
- (8) **Phoenix International Life Science Inc.,** Montreal, Quebec, Canada: The Drug Approval Process 1999.
- (9) www.pilis.com/drugapp.html
- (10) www.fda.gov/cvm/fda/TOCs/guideline33.html
- (11) **Clark W.,** Goth: Farmacología Médica Ed. Mosby, España, 1992.
- (12) **Goodman & Gilman.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P.1816-1818
- (13) **Fliieger K,** FDA Consumer "Testing Drugs in People July-August, 1994
- (14) **FDA Consumer Special Report on New Drug Development in the United States** January, 1995
- (15) www.fda.gov/fdac/special/newdrug/begin.html
- (16) **National Cancer Institute** Clinical Trial Information for Patients: General Description May, 1995.
- (17) www.pharminfo.com/conference/clintrial/nci_1.html
- (18) **Yagiela J,** _Pharmacology and Therapeutics for Dentistry 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 46-47
- (19) **Pardo G,** Manual de Farmacología 2ª. ed Ed. La Prensa, México, 1987.
- (20) **Remington** Farmacia 17ª ed Ed Médica Panamericana, Argentina. 1991
- (21) **Mycek M.,** Lippincott's Illustrate Reviews: Pharmacology , 2ª ed. Ed. Lippincott-Raven, E.E.U.U , 1997 p.1-4
- (22) **Ciancio, S.** Farmacología Clínica para Odontólogos Ed. Manual Moderno, México. 1982 p. 9-11
- (23) **Goodman & Gilman.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P.5-9
- (24) **Yagiela J,** _Pharmacology and Therapeutics for Dentistry 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 701
- (25) **Ciancio, S.** Farmacología Clínica para Odontólogos Ed. Manual Moderno, México, 1982 p. 22
- (26) **Yagiela J,** _Pharmacology and Therapeutics for Dentistry 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 699
- (27) **Yagiela J,** _Pharmacology and Therapeutics for Dentistry 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P.61-63
- (28) www.toximin.html en milksci.unizar.es
- (29) www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturebactres

- (30) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 15-18
- (31) **Ciancio, S.** *Farmacología Clínica para Odontólogos* Ed. Manual Moderno, México, 1982 p. 3-8
- (32) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA. México, 1996. P 3-5
- (33) **Flores F** *Conceptos Básicos de Farmacocinética; Importancia en la Terapéutica Diaria* Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P N.
- (34) **GlaxoWellcome Pharmacology Guide:** *In vivo pharmacology: definitions and calculations* 1999
- (35) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 18-23
- (36) **Mycek M.**, *Lippincott's Illustrate Reviews: Pharmacology* , 2ª ed. Ed. Lippincott-Raven, E.E.U.U., 1997 p. 4-7
- (37) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA México, 1996. P 5-9
- (38) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 23-27
- (39) **Mycek M.**, *Lippincott's Illustrate Reviews. Pharmacology* , 2ª ed. Ed Lippincott-Raven, E.E.U.U , 1997 p.7-12
- (40) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P 9-12
- (41) **Ciancio, S.** *Farmacología Clínica para Odontólogos* Ed. Manual Moderno, México, 1982 p. 11-14
- (42) **Mycek M.**, *Lippincott's Illustrate Reviews: Pharmacology* , 2ª ed. Ed. Lippincott-Raven, E.E.U.U., 1997 p 12- 15
- (43) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P 12-18
- (44) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 27-34
- (45) **Ciancio, S.** *Farmacología Clínica para Odontólogos* Ed. Manual Moderno, México, 1982 p 24
- (46) **Mycek M.**, *Lippincott's Illustrate Reviews: Pharmacology* , 2ª ed. Ed. Lippincott-Raven, E E.U.U., 1997 p. 23-26
- (47) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P 18-19
- (48) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 34-35
- (49) **Ciancio, S.** *Farmacología Clínica para Odontólogos* Ed. Manual Moderno, México, 1982 p 24-26
- (50) **Yagiela J**, *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 4ª ed. Ed. Mosby, Estados Unidos de Norte América, 1998. P 35-41
- (51) **Goodman & Gilman.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9ª ed. Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, México, 1996. P 19-29

- (52) **Mycek M.**, Lippincott's Illustrate Reviews: Pharmacology , 2^a ed Ed
Lippincott-Raven, E.E.U U , 1997 p 17-23
- (53) www.sinfo.net/dop/html/automedicacion.html