

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



FARMACIA HOSPITALARIA, UNA PROPUESTA PARA
NUEVAS DOSIFICACIONES DE MEDICAMENTOS EN
MÉXICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
AUREA AGUILERA AGUILAR



MÉXICO, D. F. EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m342045



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.

JURADO ASIGNADO

- Presidente :** Profa. LILIANA AGUILAR CONTRERAS
- Vocal:** Profa. ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA
- Secretario:** Prof. RAÚL LUGO VILLEGAS
- 1er Suplente:** Profa. ELIZABETH ADRIANA BRITO MARTINEZ
- 2do Suplente:** Prof. CASIMIRO FRAUSTO CAMPO

Sitio donde se desarrolló la tesis:

*Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, planta baja del edificio A
de la Facultad de Química, UNAM, Cd. Universitaria*

Aesor:



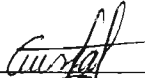
Maestra en F. Ernestina Hernández García

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Aurea Aguilera Aguilar

FECHA: 14 de Marzo del 2005

FIRMA: 

Sustentante:



Aurea Aguilera Aguilar

AGRADECIMIENTOS

**Gracias Señor por haberme dado la vida,
prestarme unos padres muy especiales,
un esposo maravilloso y unos hermanos encantadores.**

**Gracias Señor por el camino en el que me has puesto,
por cada uno de mis grandes amigos,
compañeros y sobre todo gracias por cada uno de mis maestros
por que gracias a ellos, hoy veo culminada
una parte muy importante de mi formación profesional.**

**Gracias a mi Madre Áurea A. G. †
Por haberme concebido con tanto amor, por sus enseñanzas, su confianza y
apoyo hasta el último momento.**

**Gracias a mi Padre Gregorio A. R.
Por su apoyo, comprensión, tolerancia y motivación en todo momento.**

**Gracias a mi Esposo Víctor R. A.
Primero por amarme y en segundo por todo el apoyo, confianza, ayuda y
comprensión que me ha brindado para poder concluir esta meta.**

**Gracias a cada uno de mis hermanos
Mónica, Abel y Armando
Por su amor, sus enseñanzas, confianza, apoyo y motivación en cada una de
las etapas de mi vida y sobre todo por que siempre están con migo.**

**Gracias a mis amados sobrinos Ángel Abel, Montserrat, Brenda, Vanessa,
Eduardo, Estefany y Cesar.**

**Gracias a mi asesora Ernestina Hernández García
Por toda su ayuda, apoyo, confianza, paciencia y tiempo que me brindó para
culminar esta etapa tan importante de mi vida.**

**Gracias a los maestros:
Liliana Aguilar Contreras, Raúl Lugo Villegas, Elizabeth Adriana Brito
Martínez y Casimiro Frausto Campo por su orientación, ayuda y tiempo.**

Gracias a mi gran amiga y compañera Judith Báez Trinidad por su apoyo ayuda y cariño.

Gracias a todos mis amigos y compañeros pero en especial a Fernando, Jorge, Luis Antonio, Yaro, Ivonne, Jacqueline, Verónica, Fabiola, Sergio, Marco Antonio, Guillermo, Edgar, Aldo, Luis, Genaro, Nacho, Tino, Raúl, etc.

Gracias por su apoyo y cariño en todo momento a Sra. Damiana, Sr. José Ángel, Sra. Eloisa, Sra. Judith, Sr. Domingo y Sr. Josué.

Mil gracias a cada uno de mis maestros que contribuyeron a mi formación profesional a lo largo de cada una de mis diferentes etapas Chirinos, Eva, Misael, Isaura, Raúl, Carlos, Anto, Luciano, Pedro, Alejandro, etc.

Muchas gracias a todos y cada uno de los laboratoristas que tan amablemente siempre me atendieron, ayudaron y orientaron a lo largo de mi carrera Sra. Lupita, Sra. Laura, Sra. Mari, Sra. Viky, Sra. Marielena, Sr. Daniel, Sr. Miguel, Sr. Armando y Sr. Ricardo.

*La vitalidad de una ciencia
no se mide por su capacidad de establecer
verdades sino por la de vencer errores.*

BORIS EICHENBAUN



INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
1. GENERALIDADES	4
Farmacia hospitalaria	4
1.1. Funciones	4
1.2. Autorizaciones administrativas	6
1.3. Recursos humanos	7
1.4. Condiciones de funcionamiento del servicio	7
1.5. Los servicios de farmacia en los centros hospitalarios	7
1.5.1. Dispensación	8
1.5.2. Dispensación ambulatoria	8
1.5.3. Dispensación intrahospitalaria	8
1.6. Los depósitos de medicamentos de los centros hospitalarios.	9
1.6.1. Farmacia hospitalaria en México	10
1.6.2. Minidosis	13
1.6.3. Dosificación pediátrica de fármacos	13
1.7. Desarrollo	18
1.7.1. Etapas de investigación y desarrollo de medicamentos	20



1.7.2. Fase preclínica	22
1.7.3. Fase clínica	27
2. RECOPIACIÓN DE DATOS	34
3. PROPUESTA	40
3.1. Dosificación pediátrica de fármacos	40
3.2. Desarrollo farmacéutico, Furosemida	40
3.3. Indicaciones Terapéuticas	41
3.4. Farmacocinética y Farmacodinamia	42
3.5. Uso pediátrico de Furosemida y riesgos de una sobre dosis	44
3.6. Presentaciones de Furosemida en el mercado	46
3.7. Forma farmacéutica pediátrica	46
4. CONCLUSIONES	50
5. BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXO 1	53
ANEXO 2	61



INTRODUCCIÓN

La Farmacia Hospitalaria es una especialidad farmacéutica que se ocupa de servir a la población en sus necesidades farmacológicas a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectiva de los medicamentos y productos sanitarios, en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y en su ámbito de influencia. De acuerdo con lo citado en la Ley 13/2001, de 20 de diciembre de *ordenación farmacéutica de la comunidad de Castilla / España*.

La farmacia hospitalaria en México carece de muchos servicios, entre los que destaca una revisión continua de la dosificación de medicamentos a nivel pediátrico, ya que en muchas ocasiones para estos pacientes se requiere de dosis menores a las que ya existen en el mercado. Debido a esto, el personal que labora en la farmacia hospitalaria se ve en la necesidad de preparar sus propias dosificaciones con base en el peso, talla y edad del paciente pediátrico, modificando las características originales del medicamento. Resulta claro que para realizar modificaciones a una forma farmacéutica el equipo debe ser adecuado, y el personal tendrá que estar capacitado; puesto que no se puede garantizar una dosificación correcta al romper y alterar las características de una forma farmacéutica.

A este respecto, el Reglamento de Insumos para la Salud, DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN del 4 de febrero de 1998, Cáp. I, Sección primera, Artículo 10. apunta lo siguiente:

“Los fabricantes de medicamentos deberán analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que se utilicen, a fin de asegurar que cumplen con las



condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que estén sin alteración, adulteración o contaminación. Por lo tanto, al alterar un medicamento, no se pueden garantizar las condiciones de esterilidad y de la dosificación. Para realizar modificaciones a una forma farmacéutica el equipo debe ser adecuado, y el personal tendrá que estar capacitado.”

La falta de dosis pediátricas de algunos medicamentos, es lo que lleva a la preparación de mini-dosis, esta preparación es muy importante ya que si no se realizaran los pacientes menores de 4 años no podrían tener la dosificación necesaria del medicamento que requieren.

Las condiciones bajo las cuales se realiza la preparación de las mini-dosis deben corresponder a las mismas requeridas o establecidas en la Industria Farmacéutica y tener controles en el personal, áreas, instrumentos de medicación y para el almacenamiento de insumos requeridos. Tales condiciones se refieren a un proceso cultural ausente dentro de la Farmacia Hospitalaria en México. Es por ello que el presente trabajo se encarga de realizar una revisión de los medicamentos y su dosificación más frecuente a nivel pediátrico, durante un periodo de 14 meses (septiembre del 2002 a noviembre del 2003) en un hospital de la ciudad de México, con el fin de mostrar la necesidad de elaborar nuevas presentaciones farmacéuticas para uso pediátrico y para aquellos medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia, tomando en cuenta siempre que se debe proteger, promover y restaurar la salud de las personas que lo requieran, de forma eficaz y segura mientras que la cultura de una buena Farmacia Hospitalaria en México se fomente.



OBJETIVOS:

- ❖ Establecer cuáles son las funciones de la farmacia hospitalaria para determinar su importancia en México y con ello, fomentar la aplicación adecuada de esta área .

- ❖ Revisar los medicamentos y dosis utilizadas a nivel pediátrico de acuerdo con las necesidades actuales durante un periodo de tiempo determinado para seleccionar un fármaco específico y dosificación que se requiere actualmente para pacientes menores de 4 años.

- ❖ Proponer una nueva metodología de desarrollo de la presentación farmacéutica de Furosemida para que de esta forma sea más eficaz y segura su prescripción, y dosificación.



1. GENERALIDADES

FARMACIA HOSPITALARIA ¹

La Farmacia Hospitalaria es una especialidad farmacéutica que se ocupa de servir a la población en sus necesidades farmacológicas a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectivo de los medicamentos y productos sanitarios, en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y en su ámbito de influencia.

El área de Farmacia de un hospital es un servicio general clínico, integrado, funcional y jerárquico.

En México lamentablemente no contamos con una regulación sanitaria al respecto por lo que tomamos como base una regulación internacional.

De acuerdo con la ordenación del servicio farmacéutico de Castilla/ la Mancha. en la Ley 4 del 26 de diciembre de 1996, Título III: *Los servicios de farmacia de los centros hospitalarios*, en su Capítulo I, asienta las siguientes indicaciones para la farmacia hospitalaria:

1.1. FUNCIONES

Artículo 50.

La regulación de los servicios farmacéuticos de hospitales, tiene las siguientes funciones

- Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, control de calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia y almacenamiento de medicamentos, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y

¹ "Ley 4/1996, de 26 de diciembre, de ordenación del servicio farmacéutico de Castilla/ la Mancha." La Primera Web de Contenido Jurídico en Español. Título III. Los servicios de farmacia de los centros hospitalarios. Capítulo I. De los servicios de farmacia de los centros hospitalarios



dispensación de los medicamentos precisos y productos sanitarios de aplicación dentro del hospital y de aquellos que exijan especial vigilancia, supervisión y control por parte del equipo multidisciplinario, incluidos en la guía de farmacoterapéutica del hospital.

- Participación en el proceso de preparación de medicamentos en el centro hospitalario que garantice la seguridad, rapidez y control del proceso. Establecer un sistema eficaz y seguro de dispensación de los medicamentos.
- Formar parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, y en el marco de la misma, participar en la selección de los medicamentos a incluir y planificación de estudios de utilización de medicamentos; e igualmente de las especialidades que deben ser excluidas del petitorio.
- Establecer un sistema de farmacovigilancia dentro del hospital que permita la detección precoz de efectos secundarios y/o reacciones adversas importantes.
- Llevar a cabo actividades de farmacocinética clínica.
- Establecer un sistema de información de medicamentos que proporcione datos objetivos a pacientes y personal sanitario.
- Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas a personal sanitario y a pacientes.
- Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos.
- Realizar la dispensación ambulatoria a aquellos pacientes que lo precisen, de acuerdo a la legislación vigente establecida.



- Puesta en marcha de unidades centralizadas de mezclas intravenosas para la preparación, correcta conservación, seguimiento y dispensación de medicamentos de administración intravenosa.
- Integración en los equipos de prescripción y seguimiento de nutriciones parenterales creados en el hospital.
- Creación de unidades centralizadas de preparación, correcta conservación, seguimiento y dispensación de medicamentos citostáticos.
- Llevar a cabo cuantas funciones puedan redundar en mejor uso y control de los medicamentos.
- Colaboración en programas educacionales y de formación con otras estructuras sanitarias de la zona: atención primaria, atención especializada, colegios profesionales.
- Colaborar en la docencia para la obtención del título de Licenciado en Farmacia, de acuerdo con lo que prevén las directrices comunitarias y la normativa estatal y de las Universidades por las cuales se establecen los correspondientes planes de estudio en cada una de éstas. Colaborar en los programas de formación FIR (Farmacéuticos Internos Residentes).

1.2. AUTORIZACIONES ADMINISTRATIVAS

Artículo 51.

Los servicios de farmacia de los centros hospitalarios estarán sujetos a las siguientes autorizaciones administrativas:

- De creación e instalación.
- De apertura y funcionamiento.
- De traslado.



- De modificación de instalación.
- De cierre.

1.3. RECURSOS HUMANOS.

Artículo 52.

- ✓ El responsable del servicio de farmacia hospitalaria será un Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, y bajo su responsabilidad se desarrollarán las funciones previstas en el artículo 50.
- ✓ En función del tipo de centro y del volumen de actividad que en el mismo se desarrolle, se establecerá reglamentariamente la necesidad de Farmacéuticos adjuntos especialistas en farmacia hospitalaria, así como de personal técnico y auxiliar.

1.4. CONDICIONES DE FUNCIONAMIENTO DEL SERVICIO

Artículo 53.

- ✓ Mientras el servicio de farmacia permanezca abierto contará con la presencia de, al menos, un Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. No obstante, la organización y el régimen de funcionamiento de los servicios de farmacia deberá permitir la disponibilidad de los medicamentos durante las veinticuatro horas del día.

1.5. LOS SERVICIOS DE FARMACIA EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS

Artículo 49.

La atención farmacéutica de los centros hospitalarios se llevará a cabo mediante los servicios de farmacia o, en su caso, los depósitos de medicamentos de los mismos.



1. Los centros hospitalarios que dispongan de 100 o más camas estarán obligados a disponer de un servicio de farmacia.
2. Asimismo, y con carácter excepcional, la Agencia Regulatoria establecerá la obligatoriedad del servicio de farmacia en aquellos centros hospitalarios de menos de 100 camas que por razones de atención médica o farmacéutica impliquen una especial cualificación en el empleo de medicamentos.

1.5.1. Dispensación

Al hablar de dispensación hemos de diferenciar:

- Dispensación extrahospitalaria o ambulatoria.
- Dispensación intrahospitalaria.

1.5.2. Dispensación ambulatoria

El concepto fundamental de que los Servicios de Farmacia hospitalarios fueron creados con la finalidad de atender farmacológicamente a los pacientes ingresados, los Servicios de Farmacia hospitalarios dispensan en régimen ambulatorio los denominados medicamentos de uso hospitalario, es decir, medicamentos que sólo pueden ser prescritos por especialistas adscritos al centro hospitalario y dispensados exclusivamente por los servicios de farmacia hospitalaria.

1.5.3. Dispensación intrahospitalaria

Una de las funciones básicas a realizar por los Servicios Farmacéuticos hospitalarios es la dispensación de la medicación necesaria para los pacientes ingresados sobre la base de las órdenes médicas. La dispensación de la medicación se realiza a través de:

- Reposición de los stocks de planta (sueros, medicación de carro de parada, antisépticos y desinfectantes).
- Dispensación de la medicación de pacientes:



- o Stock en planta.
- o Sistemas de dosis día individualizada o unidosis.

1.6. LOS DEPÓSITOS DE MEDICAMENTOS DE LOS CENTROS HOSPITALARIOS.

Artículo 54

1. Los centros hospitalarios que no estén obligados a disponer de un servicio de farmacia, deberán contar, al menos, con un depósito de medicamentos, que estará vinculado a un servicio de farmacia en el caso de los hospitales del sector público, y a una oficina de farmacia establecida en la misma zona farmacéutica o a un servicio de farmacia en el supuesto de que se trate de un hospital del sector privado.

2. En el momento que dispusieran de un servicio de farmacia quedará sin efecto la autorización para el depósito de medicamentos.

Además los depósitos de medicamentos estarán bajo la responsabilidad de un Farmacéutico, que tendrá las siguientes funciones:

- ❖ Garantizar la conservación, custodia y dispensación para su aplicación dentro del centro y de los que exijan especial vigilancia, supervisión y control por parte del equipo multidisciplinario de atención a la salud.
- ❖ Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de los medicamentos en el centro
- ❖ Asesorar e informar al personal del centro y a los propios pacientes en materia de medicamentos, así como realizar estudios sistematizados de utilización de los medicamentos.



- ❖ Colaborar en el establecimiento de un sistema de vigilancia y control del uso individualizado de los medicamentos en el centro, con el objeto de detectar sus posibles efectos adversos y notificar los mismos al sistema de farmacovigilancia.
- ❖ Formar parte de las comisiones del centro relacionadas con los medicamentos.
- ❖ Responsabilizarse conjuntamente con el titular de la oficina de farmacia al que se encuentre vinculado el depósito o, en su caso, con el responsable del servicio de farmacia, de la existencia y del movimiento de medicamentos, con el objeto de asegurar que queden cubiertas las necesidades del centro.
- ❖ Velar por el cumplimiento de la legislación de estupefacientes y psicótrpos.

1.6.1.FARMACIA HOSPITALARIA EN MÉXICO²

En la última década del siglo pasado la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró que “México, en los campos de la Farmacia Comunitaria y Hospitalaria estaba 30 años atrasado” con respecto al resto de mundo.

La Maestra en Ciencias Farmacéuticas Rosario Moeno Santamaria durante su conferencia “Farmacia Hospitalaria” admite que es necesario que en los centros hospitalarios del país se garantice la presencia de un profesional farmacéutico, capacitado para vigilar la adecuada administración y la actuación del fármaco en el paciente. Agregó que en México es incipiente el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria

² Moeno Santamaria Rosario. Horizonte semanario UAM “Farmacia Hospitalaria” Num. 0999. 06 de mayo del 2003



En otros países, el farmacéutico forma parte del personal hospitalario junto con los médicos y las enfermeras. México se encuentra rezagado en este aspecto, debido a la idea generalizada de que el médico es el único que puede saber qué medicamento es el adecuado para combatir cierta enfermedad, cuando un farmacéutico está capacitado para apoyar al galeno, puede ofrecer información y orientación al paciente sobre el medicamento, vigilar la adecuada administración de éste así como saber qué hacer en caso de reacciones adversas. Ni siquiera en los grandes centros de salud, como son el IMSS o el ISSSTE, se considera la incorporación de este profesional al área hospitalaria.

Algunos profesionistas que se desenvuelven en el área de Farmacia en las diferentes instituciones que conforman el Sector Salud en San Luis Potosí, en participación con representantes de algunos estados de la República mientras se llevó a cabo el curso-taller "Planificación y organización de un servicio de farmacia de hospital", el cual fue impartido por la Dra. Sonia Cruz Vega, jefe de Servicios de Farmacia en Costa Rica, confirmaron que en México la Farmacia Hospitalaria está muy por debajo de la Costarricense (Facultad de Ciencias Químicas, del 13 al 17 de diciembre del 2003) y esto estimuló a los participantes a plantear nuevas estrategias que mejoren su área de trabajo.

En Europa, Canadá y Estados Unidos la práctica profesional farmacéutica tiende a la Farmacia Hospitalaria, Comunitaria y Clínica, en beneficio de sus sistemas de salud. En América Latina, se forman profesionales para la industria farmacéutica, para producción, control y aseguramiento de la calidad, desarrollo e investigación, así como, para el área bioquímica clínica. En México, se requiere que el Químico Farmacéutico Biólogo salga del laboratorio e interactúe con el personal médico para lograr con esto un mejor servicio en equipo, en beneficio del paciente.



Una propuesta para la innovación del sistema de salud mexicano es el profesional farmacéutico en el equipo de salud. México presenta elevados incrementos en el gasto sanitario. razón de más para que se fomente el área de farmacia hospitalaria y se incorporen diversos programas enfocados al *uso racional de medicamentos*.

La OMS, establece que:

“Para un uso racional es preciso que se recete el medicamento apropiado, que se disponga de éste oportunamente y a un precio asequible, que se dispense en las condiciones debidas y que se tome en las dosis indicadas, así como, en los intervalos y durante el tiempo prescritos. El medicamento apropiado ha de ser eficaz y de calidad e inocuidad aceptables”.

Es urgente tomar en cuenta los aspectos anteriores ya que es muy importante para la preservación de una buena salud en la población. En el libro "*Errores de Medicación, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*" editado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, indica cómo somos legalmente responsables tanto de la correcta administración de los fármacos, como de la notificación de consecuencias adversas a los mismos. El suministro incorrecto de fármacos es uno de los errores más comunes en la medicación. Y nos da a conocer cinco principios correctos en la administración de medicamentos:

- ✓ Fármaco correcto.
- ✓ Dosis diaria correcta.
- ✓ Hora correcta.
- ✓ Vía correcta.
- ✓ Paciente indicado.



1.6.2.MINTDOSIS

La dosis es la cantidad exacta de principio activo que se requiere para obtener una respuesta específica del organismo. Por lo que al fraccionar una dosis se obtiene lo que conocemos como una mini dosis de acuerdo con la forma farmacéutica que se esté utilizando.

Debido a las carencias de la farmacia hospitalaria en nuestro país se requiere la elaboración de mini dosis a nivel pediátrico ya que las presentaciones farmacéuticas presentes en el mercado son de dosis altas para las necesidades pediátricas.

1.6.3.DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA DE FÁRMACOS.³

El tratamiento farmacológico eficaz y seguro de los recién nacidos (RN), lactantes y niños requiere el conocimiento de los cambios relacionados con la maduración que influyen en la actividad, el metabolismo y la disposición de un fármaco.

Prácticamente todos los parámetros farmacocinéticos cambian con la edad. Las pautas pediátricas de dosificación (en mg/Kg) deben ajustarse a las características cinéticas de cada fármaco, a la edad (determinante principal), a los estados de enfermedad, al sexo (en los niños pospuberales) y las necesidades individuales. De lo contrario, el tratamiento puede ser ineficaz o incluso tóxico.

Absorción de fármacos: La absorción gastrointestinal (GI) de los fármacos puede ser más lenta que en los adultos, especialmente en los RN con un tiempo prolongado de vaciamiento gástrico y en los niños con enfermedad celíaca. La absorción de algunos fármacos administrados por vía intramuscular puede ser errática en los RN. La absorción cutánea y percutánea de los fármacos se halla notablemente incrementada en los RN y en los lactantes pequeños; por ejemplo, hay medicamentos que al ser administrados tópicamente puede provocar hipertensión sistémica y

³ Katzung G. B., M. D., P. H. D., "Farmacología básica y clínica" Editorial El Manual Moderno, México



la absorción cutánea de colorantes y de antibacterianos puede causar una intoxicación. Mientras que otros por vía subcutánea en los RN prematuros se absorbe perfectamente y mantiene las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Distribución de los fármacos: La distribución cambia con el crecimiento de forma paralela a las modificaciones que se producen en la composición corporal. El contenido total de agua del organismo es más elevado en los RN (oscilando desde el 80% del peso corporal en los RN prematuros hasta aproximadamente el 70% en los nacidos a término) que en los adultos (55 a 60%). Por tanto, para mantener concentraciones plasmáticas equivalentes de los distintos fármacos, los que son hidrosolubles se administran en dosis decrecientes (por Kg. de peso corporal) a medida que aumenta la edad postnatal. Es interesante señalar que esta reducción en el agua corporal total continúa hasta la vejez.

Unión a las proteínas del plasma: En los RN, la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es menor que en los adultos, pero se aproxima a la de éstos varios meses después del nacimiento. Esta menor unión a las proteínas podría deberse a diferencias cualitativas y cuantitativas en las proteínas plasmáticas neonatales y también a la presencia de sustratos exógenos y endógenos en el plasma. La inferior capacidad de unión a las proteínas puede alterar las respuestas farmacológicas y el aclaramiento de los fármacos, pero raras veces adquiere importancia en los niños de mayor edad. La elevada sensibilidad de los RN a ciertos fármacos, como la Teofilina, se ha atribuido en parte a la menor unión a las proteínas, que aumenta la cantidad de fármaco libre disponible en los receptores y que conlleva un efecto farmacológico más intenso. Así pues, pueden observarse reacciones adversas con concentraciones plasmáticas del fármaco mucho más bajas, consideradas seguras en la población adulta.



Metabolismo y eliminación de los fármacos: La dosis de mantenimiento de un fármaco es, en gran medida, una función de su aclaramiento corporal, el cual depende principalmente de las velocidades de metabolismo y de eliminación. Estos procesos tienden a ser muy lentos en el RN, aumentan progresivamente durante los primeros meses de la vida y superan a las tasas de los adultos en los primeros años de la vida. La eliminación de los fármacos se hace de nuevo más lenta durante la adolescencia y probablemente alcanza las tasas del adulto al final de la pubertad.

Los cambios del metabolismo y la disposición de los fármacos en función de la edad son extremadamente variables y también dependen del sustrato o del fármaco. La mayoría de los fármacos, entre ellos la difenilhidantoína, los barbitúricos, los analgésicos y los glucósidos cardíacos, presentan vidas medias plasmáticas 2 o 3 veces más largas en los RN que en los adultos.

El metabolismo y la eliminación de los fármacos presentan una variabilidad y una vulnerabilidad notables a los estadios fisiopatológicos de los pacientes. Además, en los RN se produce una activación de las vías de biotransformación alternativas por ejemplo la conversión de la teofilina en cafeína. Estas observaciones han llevado a modificar las pautas de dosificación para los lactantes y niños. Así pues, para mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco dentro de los límites terapéuticos.

La relación entre las dosis y el peso corporal es extremadamente baja durante el periodo neonatal, pero aumenta y sobrepasa las dosis del adulto entre los 6 meses y los 4 años de edad.

La eliminación renal es la vía principal de eliminación de los antimicrobianos, que son los fármacos utilizados con más frecuencia en los RN y niños pequeños.

El flujo sanguíneo renal (FSR) efectivo afecta a la velocidad con que los fármacos son eliminados por los riñones. El FSR efectivo es bajo durante los primeros 2 días de vida (34-99



ml/min/1,73 m²), aumenta a 54-166 ml/min/1,73 m² alrededor de los 14-21 días y asciende posteriormente hasta alcanzar los valores del adulto, unos 600 ml/min/1,73 m², a la edad de 1-2 años. Los aclaramientos plasmáticos de los fármacos se hallan significativamente incrementados en la primera infancia, a partir del primer año de vida. Ello se debe en parte al aumento de la eliminación renal y hepática de los fármacos en los niños pequeños, en comparación con los adultos, especialmente con los ancianos.

Posología: No existen reglas que garanticen la eficacia y la seguridad de los fármacos en los niños, sobre todo en los RN. Las dosis basadas en los datos farmacocinéticos obtenidos en un grupo de edad determinada, ajustadas según la respuesta deseada y la capacidad individual de manejo del fármaco, constituyen a menudo el enfoque más racional.

Muchos fármacos utilizados habitualmente en la práctica pediátrica no han sido estudiados de forma adecuada o no lo han sido en absoluto en la población pediátrica. Se han sugerido muchas fórmulas para calcular las dosis de los niños a partir de la dosis del adulto (las reglas de Clark, de Cowling y de Young), suponiendo, *incorrectamente*, que la dosis del adulto es siempre la adecuada y que el niño es un adulto en miniatura.

Las necesidades posológicas cambian constantemente en función de la edad. Las recomendaciones actuales suelen hacerse en relación con el peso corporal o con la edad del niño. Sin embargo, incluso en un grupo de población dado como los RN, las dosis de los fármacos difieren debido a la variable inmadurez del aclaramiento de los fármacos.

Consideraciones farmacocinéticas y control terapéutico: Muchos fármacos presentan una curva de desaparición plasmática biexponencial en los RN y en los pacientes pediátricos de más edad; es decir, el logaritmo de la concentración plasmática del fármaco disminuye de modo lineal como una función del tiempo, con una fase (a) distributiva breve pero rápida y una fase de



eliminación (b) más lenta. Esto ejemplifica un modelo de dos compartimientos y de cinética de primer orden, en el que se elimina una fracción (no cantidad) del fármaco que permanece en el cuerpo por unidad de tiempo; después de la fase de distribución, la concentración plasmática es proporcional a la concentración del fármaco en otras partes del cuerpo. Este modelo es aplicable a una amplia variedad de fármacos utilizados en los RN y en los pacientes pediátricos de más edad, aunque algunos (gentamicina, diazepam, digoxina) pueden ajustarse a un modelo multicompartmental; otros (los salicilatos) presentan una cinética de saturación (es decir, en cada unidad de tiempo se elimina una cantidad de fármaco determinada y no una fracción). En los niños preescolares y prepuberales, la fase a puede ser muy corta en relación con la b y su contribución a la eliminación completa y a los cálculos de las dosis puede no ser importante. De la misma forma, los fármacos administrados a los RN suelen presentar una fase b extraordinariamente prolongada en relación con la fase a. En consecuencia, y a los efectos de calcular las dosis durante el período neonatal, la totalidad del organismo podría considerarse como un único compartimiento.

Para la mayoría de los fármacos que siguen una cinética de primer orden, los ajustes de la dosificación pueden basarse en las concentraciones plasmáticas, que en condiciones estables son proporcionales a las dosis.

Vías de administración de los fármacos: Las vías de administración dependen de las necesidades clínicas y de las circunstancias. En el RN prematuro enfermo, casi todos los fármacos se administran por vía intravenosa debido a la escasez de masa muscular que impide el uso de la vía intramuscular. En los RN prematuros mayores, los nacidos a término y los pacientes pediátricos de mayor edad, la vía predominante es la oral. La absorción de los fármacos a través de la piel es mayor en el RN y es objeto de estudio en la actualidad. En los niños gravemente



enfermos o en los que presentan vómitos, diarrea y alteración de la función GI se recomienda la vía parenteral.

Reacciones adversas y toxicidad de los fármacos: Además de las vías habituales deseadas, existen otras no intencionadas; por ejemplo, la absorción a través de la placenta o de la leche materna, por inyección fetal directa inadvertida o a través de una puerta de entrada pulmonar, cutánea o conjuntival. La infravaloración de la importancia de estas vías y la falta de conocimiento de las alteraciones del metabolismo y eliminación de los fármacos pueden ocasionar tragedias terapéuticas. Los efectos tóxicos de los fármacos (como la sobre dosificación) suelen ser exageraciones de los efectos farmacológicos conocidos. No obstante, los factores propios del huésped, como la hipersensibilidad o las anomalías genéticas (deficiencia de G6PD), también pueden predisponer al paciente a desarrollar reacciones adversas a los fármacos. La retirada del fármaco responsable suele conducir a la desaparición de la reacción adversa. El tratamiento de las reacciones tóxicas persistentes depende de cada sustancia.

1.7.DESARROLLO⁴

La salud pública es un área estratégica para cualquier nación, por ello, se debe asegurar la autodeterminación tecnológica, con base en la colaboración conjunta de la medicina y la farmacia. Por eso cuando se hace referencia exclusivamente a Desarrollo Farmacéutico, decimos que se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia.

⁴ Román Fernando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Primera edición. Asociación Farmacéutica Mexicana A. C. México 1998.



la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

Un grupo de investigación y de desarrollo pretende, por lo general, efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizar investigación farmacéutica en áreas que así lo ameriten, tales como excipientes, tecnología o sistemas terapéuticos novedosos, con frecuencia específicos para el nuevo fármaco descubierto, pero también para fármacos conocidos o existentes.

Dentro de este grupo se realizará la importante función de desarrollo farmacéutico, que se encargará de obtener el medicamento más adecuado, partiendo de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínicos, para darle la mejor y más amplia utilización

La investigación y desarrollo de medicamentos no se compara con la de ningún otro producto, no sólo por su especial importancia social, sino por ser un proceso en el que deben intervenir de manera totalmente integrada numerosos profesionales con diversas especializaciones muy disímiles entre sí (químicos, biólogos, farmacólogos, médicos, patólogos, farmacéuticos, etc.), tanto de empresas multinacionales, como de instituciones académicas, de investigación, hospitales y autoridades gubernamentales. La probabilidad de conseguir resultados de eficacia y seguridad satisfactorios es baja y el riesgo de no tener éxito en el mercado es elevado, aun cuando la investigación realizada alcance valores estratosféricos y el tiempo sea muy prolongado.



1.7.1. ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Si bien el orden de las primeras etapas de estudio y el tiempo general en que se realiza la investigación y el desarrollo de un medicamento nuevo varía en gran medida, la mayoría de las actividades que se llevan a cabo son generalmente constantes.

Las figuras presenta diferentes especialidades que intervienen y las actividades, que se realizan para investigar y desarrollar un medicamento nuevo.

FIGURA 1. FASE PRECLÍNICA

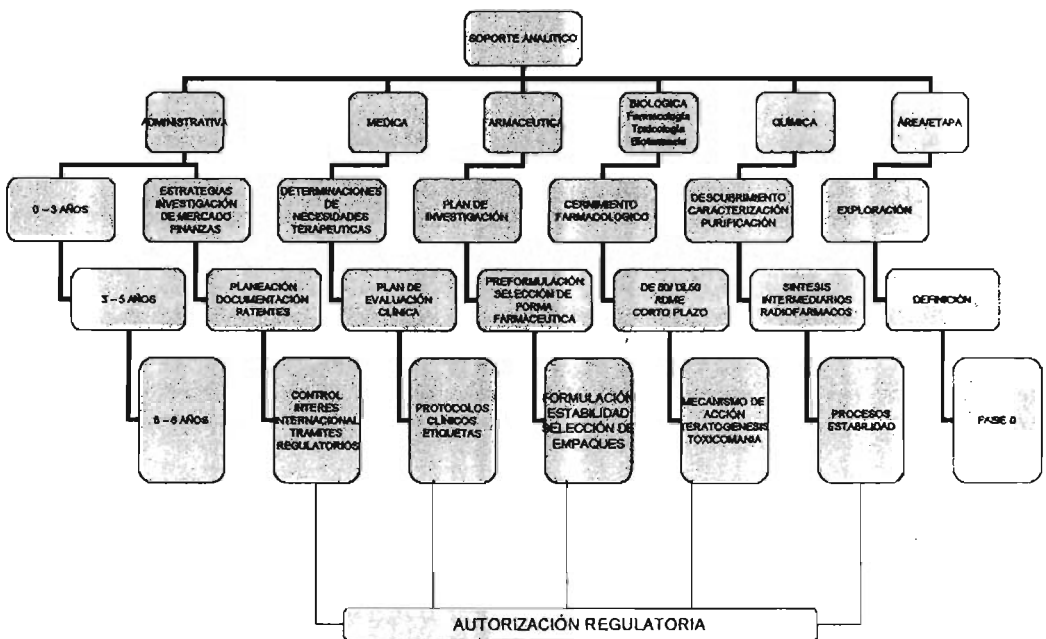
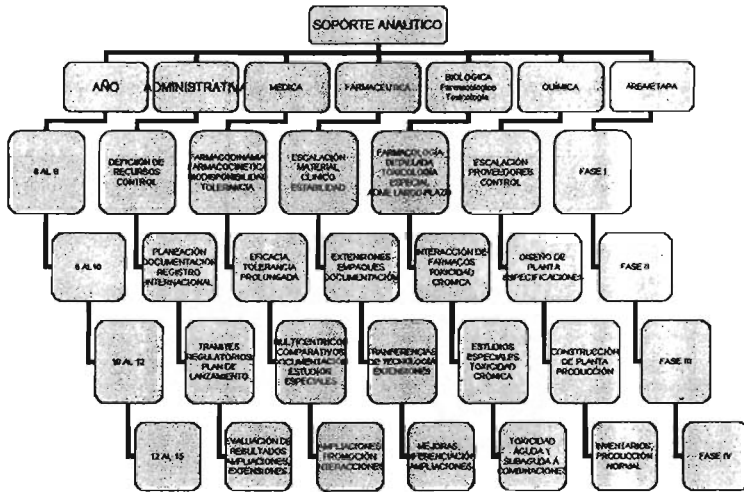




FIGURA II. FASE CLÍNICA





1.7.2.FASE PRECLÍNICA

La primera etapa que observamos dentro de los estudios preclínicos del esquema antes descrito es la denominada exploración. Esta fase está predeterminada normalmente por una planeación estratégico-administrativa, en la cual se evalúa aspectos de mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía, con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar. A partir de esta evaluación (en la que intervienen varias funciones de la compañía), la dirección de investigación decide finalmente la táctica a seguir, determina los presupuestos y consigue los recursos necesarios para comenzar a buscar sobre bases preestablecidas nuevas moléculas que puedan tener la actividad terapéutica seleccionada.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento químico, el siguiente paso será confirmar su estructura y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Asimismo, el químico responsable deberá asegurar que se cuentan con cantidades suficientes del compuesto puro para poder efectuar la evaluación biológica.

Los farmacólogos, los biólogos y otras especialidades relacionadas, emplearán una multitud de técnicas sofisticadas para observar, reportar y analizar los efectos primarios y secundarios que podrían tener la sustancia en el hombre, las cuales van desde el tratamiento in vitro de partículas subcelulares, el uso del tubo de cultivo, tejidos u órganos aislados in vitro, hasta la administración a animales intactos, o determinarán la posible actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral de los compuestos.

Una vez obtenidas cantidades suficientes, los especialistas evaluarán el perfil farmacológico de las sustancias de manera más detallada que en la fase anterior

En lo que se refiere a farmacodinamia, los estudios de farmacología preclínica se realizarán con la administración de dosis diferentes, hasta obtener una cierta respuesta de tal



manera que en etapas tempranas del desarrollo se llegue a establecer una medición aritmética general, conocida como DE 50 que es la dosis que produce un determinado efecto farmacológico en la mitad de los animales a los que se proporciona el fármaco. Para ello se administrarán tanto dosis únicas como múltiples del compuesto, a fin de establecer una visión de sus patrones de dosis-respuesta. Se utilizan pruebas muy especializadas, de las cuales se han llegado a desarrollar infinidad de métodos en un rango muy amplio de modelos animales, órganos y tejidos aislados o métodos bioquímicos *in vitro*, que tienden simular padecimientos del hombre. El objetivo final será establecer el balance existente entre los efectos del fármaco deseados e indeseables.

Con el conocimiento acumulado sobre la farmacodinamia del nuevo fármaco nos encontramos en posición de efectuar la evaluación de su farmacocinética en forma preliminar. En este punto se determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción. (ADME), durante la administración del compuesto por periodos de corta duración. Se medirán las cantidades del fármaco intacto cuando se ha administrado por diferentes vías, tales como la oral, la rectal, cutánea o intravenosa, y se determinará la cantidad y la rapidez con que se absorbe la sustancia, así como diversos parámetros farmacocinéticos como su vida media (tiempo en el cual la mitad de la dosis administrada se ha absorbido).

Una vez que el fármaco se encuentra en el sistema circulatorio se percibe claramente la importancia de conocer cuál será su distribución; si es que atraviesa la barrera encefálica o si existe acumulación en uno o más tejidos o sitios corporales. Para ello, normalmente la técnica indicada consiste en administrar el compuesto a especies animales pequeñas y, a periodos de tiempo adecuados, sacrificarlos para evaluar, por medio de placas de rayos X, cortes selectos congelados. Esta información puede graficarse con respecto al tiempo y obtener, de esta manera, patrones específicos de distribución. Otro estudio mencionado sobre la farmacocinética del



compuesto incluye la evaluación de su metabolismo o biotransformación. Esta se puede efectuar aun antes de que se absorba (por encima del tracto gastrointestinal), posteriormente en el hígado, en los riñones o bien ser excretada sin cambio en las heces. En los estudios de excreción se apreciará la forma, la cantidad y la velocidad con que esta acción se realiza. La mayoría de los fármacos son eliminados del organismo por medio de la combinación hígado-riñones, aunque en menor cantidad también se lleva a cabo por otras vías, tales como la piel a través del sudor o las lágrimas. El tiempo durante el cual se ha eliminado todo el compuesto del organismo es un parámetro importante, pues si la eliminación no es eficiente o se prolonga demasiado puede resultar una acumulación indeseable.

En todos estos estudios se hace patente una vez más la enorme importancia de contar con un soporte analítico capaz, que proporcione métodos exactos y confiables para detectar el compuesto intacto y sus metabolitos en los diferentes fluidos biológicos, así como la posibilidad de determinar cuantitativamente los mismos, de tal manera que podamos estimar el comportamiento de la sustancia en el organismo animal y posteriormente efectuar una mejor correlación con los efectos esperados en el hombre. Los estudios de ADME proporcionarán igualmente un fundamento sólido para realizar la evaluación posterior de seguridad, en todo se seleccionarán especies cuyo ADME sea lo más similar al humano. Es lógico y necesariamente ético pensar que no basta con demostrar que una sustancia es efectiva en los animales para poder probarla en el ser humano, si no que también es necesario demostrar que no producirá efectos nocivos. Esto se logra mediante los estudios de seguridad o de toxicidad. Los estudios de toxicidad pretenden detectar algún efecto indeseable en animales y evaluarlo para predecir la probabilidad de su aparición cuando el medicamento se aplica a los humanos, con lo que se previene la manifestación de efectos colaterales o secundarios indeseables, incluso la muerte



Estos estudios también proporcionan conocimiento sobre las acciones farmacológicas, e inclusive orientan sobre los mecanismos de acción, ya que muchos efectos tóxicos son extensión de los efectos farmacológicos de un medicamento.

En esta etapa se evalúa lo que se conoce como toxicidad aguda de la sustancia, prueba que representa un requisito para realizar pruebas más extensivas. Tiene como objetivo principal estimar las dosis que probablemente serán bien toleradas en el hombre y lo que se conoce como DL50 (dosis letal para el 50 por ciento de los animales, generalmente roedores, a los que se les administra la sustancia por diferentes rutas). Diversos factores afectan la DL 50 de un fármaco, incluyendo la especie o la cepa utilizada, por tanto, siempre deberá realizarse en animales de cepa conocida, con por lo menos tres especies distintas. Si todos los valores de DL 50 son de la misma magnitud se considerará confiable y que puede ser similar en el hombre; sin embargo, si resultan diferentes la estimación en el hombre será mucho más difícil.

Con la información generada hasta este momento se obtendrá una indicación muy importante sobre la relación entre la DL 50 y la DE 50, denominada margen de seguridad o índice terapéutico del fármaco.

El departamento legal buscará activamente reconocer los derechos sobre la propiedad industrial de las sustancias descubiertas. El mismo departamento, en coordinación con las demás áreas funcionales, reunirá toda la información necesaria sobre las sustancias seleccionadas para someterlas ante las autoridades de salud. Dicha documentación comenzará a integrarse desde el inicio mismo de la investigación y deberá contener de manera general los siguientes informes

- Nombre, descripción química y actividad biológica del compuesto.
- Detalle del proceso, el equipo, las instalaciones y los controles requeridos para asegurar la reproductibilidad en la manufactura de la sustancia.



- Descripción y especificaciones de la forma farmacéutica que se administrara en el hombre y todos los ingredientes que contenga, así como los métodos de análisis necesarios.
- Detalle de los estudios realizados para demostrar la seguridad y la eficacia del compuesto en animales.
- Nombre y reseña profesional de los investigadores que efectuarán los estudios clínicos en humanos, así como su declaración firmada describiendo las condiciones de realización de los mismos.
- Protocolos de los estudios planeados para la Fase I y copias de los formatos que se utilizarán para evaluar los resultados.
- Informes completos sobre estudios que hubiesen sido realizados en diferentes países.

Autorización o Fase 0

Se incluye esta etapa teórica que pertenece aún a los estudios de farmacología preclínica, la cual abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos, pues en ella se realizan diversas actividades que tendrán por objeto proveer los recursos y la estructura necesaria para realizar la investigación posterior.

Durante ese tiempo los especialistas en química e ingeniería estarán dedicados a preparar cantidades suficientes de las sustancias a estudiar, como antes se mencionó.

Los científicos especializados en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones y procesos de la forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque que podrán ser diseñados específicamente. Toda la evaluación requerirá, por supuesto, de la metodología analítica apropiada.



En el área biológica, los farmacólogos, por su parte, harán estudios especiales sobre acciones farmacológicas específicas (por ejemplo actividad antitumoral) y evaluarán, con mayor detalle y en un tiempo más prolongado, el metabolismo y la distribución del ingrediente activo en animales.

Los especialistas en toxicología iniciarán varias pruebas, incluyendo las de teratogénesis, mutagénesis química y efectos en fertilidad, de tal manera que se genere suficiente información que permita investigar la sustancia en humanos por períodos de tiempo prolongados.

El principal estudio durante esta fase es el estudio de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como el pKa, coeficiente de partición, solubilidad, estabilidad, proceso de síntesis, método analítico, entre otras.

1.7.3.FASE CLINICA

FASE I

En esta fase se inicia toda una nueva sección de estudios en todas las áreas especializadas, dentro del procedimiento de investigación y desarrollo del nuevo medicamento.

En el área química trabajarán con los procesos a una escala tal que permita obtener suficientes cantidades del compuesto, e iniciarán el desarrollo de los proveedores de ingredientes primarios y de reactivos requeridos para síntesis.

El área de farmacología clínica trabajará por primera vez en humanos (“el hombre es el último animal de experimentación”). En la actualidad se calcula que no más del 12% de los compuestos que entran a estudios en humanos llegan a estar a disposición del médico.

El objetivo de los estudios de la fase I también conocidos como desarrollo de perfil farmacológico no será determinar ni comparar la utilidad sino de establecer la dosificación y la seguridad del medicamento candidato; la duración de su permanencia en el organismo y otros



factores preliminares en un número reducido de voluntarios sanos (20 a 50), en los cuales se realizarán pruebas de farmacodinamia (electrofisiología, hemodinamia, etc.), farmacocinética (en especial de absorción en el tracto gastrointestinal, de metabolismo y de excreción), y principalmente de tolerancia al medicamento (laboratorio clínico, registro de efectos adversos, exámenes específicos sobre hallazgos en animales, enfocándose principalmente hacia órganos tales como el corazón, el sistema nervioso central o el tracto respiratorio, etc.), con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas. Se acepta generalmente que se inicien pruebas Fase I cuando se cuenta, por lo menos, con datos de seguridad provenientes de pruebas de toxicidad subaguda en animales, y siempre y cuando la dosificación a utilizar en el hombre se encuentren dentro de un rango adecuado entre la más baja y la más alta antes probada; o bien, si existe una separación amplia entre la DE 50 y la DL 50. El nivel de dosis inicial será el mínimo y se irá incrementando o disminuyendo cuidadosamente, según sea el caso, dependiendo de los efectos observados.

Todos los voluntarios interesados en participar en los estudios deberán firmar formas preestablecidas de consentimiento, en las que se les explicarán cuidadosamente todos los riesgos posibles.

Los estudios de la Fase I son meramente especulativos y su éxito es muy relativo; sin embargo, son el sostén de una variedad de pruebas a realizar en otras áreas de especialización. Pueden ser de gran utilidad para químicos y farmacólogos en la evaluación de posibles modificaciones a la molécula original (tratando de no afectar su actividad terapéutica). En especial observarán el parámetro de vida media, mismos que podrán aumentar o disminuir a través de cambios en la forma farmacéutica o en la formulación.



En el área biológica se continuará la investigación. El farmacólogo investigará en animales la posible adicción, tolerancia o toxicomanía del compuesto, tratará de describir sus mecanismo y sitio de acción específico y comenzará estudios sobre la interacción con otros fármacos, con alimentos o con el alcohol.

Los resultados preliminares de la Fase I pueden determinar el inicio de pruebas de toxicidad crónica, a fin de ver el efecto que tendría un tratamiento completo(en animales con esquema farmacocinética similar al humano, a los que se administra el compuesto diariamente, efectuándose un examen clínico y de laboratorio durante un periodo que va de 6 meses a 2 años) y que serán continuados con estudios de carcinogénesis.

Los farmacéuticos trabajarán en la escalación de los procesos, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto y prepararán los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.

El área administrativa deberá llevar un control estricto de todas las actividades, de los gastos y del tiempo que se esté utilizando, por otro lado, verificará los recursos que se requerirán conforme avancen las etapas del proceso.

Las Fases II y III se distinguen principalmente por las actividades clínicas que se realizan. Mientras que las demás áreas continúan el trabajo iniciado anteriormente, la medicina clínica establece dos caminos perfectamente esclarecidos y ligados.

FASE II

Cuando la Fase I ha eliminado la probabilidad de una experiencia peligrosa o desastrosa y se cuenta con datos preliminares sobre la dosificación, es aquí cuando comienza la Fase II, también conocida como “ESTUDIOS PILOTO DE EFICACIA”. En ella se realizarán estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación, al inicio con voluntarios sanos internos



para detallar aún más los hallazgos de la fase anterior y determinar con mayor seguridad la dosis máxima tolerada. Simultáneamente se analizará la farmacocinética del medicamento en el ser humano y se verificará la manifestación de efectos colaterales detectados con antelación. Al final se evalúa el producto en 100 a 200 pacientes seleccionados (4 a 10 estudios), rigidamente controlados durante todo el tratamiento, para determinar la eficacia real del producto. Por desgracia o por fortuna, depende cómo se vea es usual que los pacientes seleccionados inicialmente sean aquellos que no han podido ser tratados exitosamente con la terapia conocida.

Conforme avanza la etapa final del estudio va siendo más aparente el caso de que no existe ningún efecto, por lo que se procederá a incrementar la dosis. En la situación contraria, de encontrar algún efecto, debe ser cuantificado de tal forma que sea posible también incrementar la dosis hasta que en determinado momento se aprecien efectos primarios o colaterales enfatizados, que pueden ser indeseables o deseables.

Hasta el momento en que sea establecido la dosis terapéutica en una población de enfermos con el padecimiento para quienes se ha diseñado el medicamento, y se ha probado un perfil de seguridad aceptable con base en el Índice Terapéutico, éste no podrá continuar el proceso destinado finalmente a obtener su registro y comercialización.

FASE III o Clínico-terapéutica

Se inicia sólo en caso de que los resultados de la Fase II indiquen buenos augurios en el nuevo medicamento, y es la lógica extensión a un número mayor de pacientes. En esta etapa se tratará de determinar, a través de estudios comparativos multicéntricos de gran escala, el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento. Se realiza con número elevado de personas, (generalmente varios miles) que presenten determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el



producto. Son frecuentemente coordinados por especialistas externos familiarizados con el padecimiento, quienes asimismo podrán interrumpir el estudio en el caso de que los efectos adversos observados lo ameriten.

En la elección de pacientes se excluirá específicamente a dos sectores de la población (los menores y los ancianos) quienes serán sujetos a una investigación particular posterior, ya sea inmediatamente antes o después del programa de registro del medicamento.

En esta etapa los estudios clínicos requieren ser realizados generalmente con métodos doble ciegos (en los que ni el médico investigador ni el paciente conocen el tratamiento que se está proporcionando) y deben ser controlados. Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta el investigador clínico durante esta etapa, es demostrar el efecto real del producto contra lo que se conoce como placebo (producto similar en apariencia y propiedades físicas al medicamento, pero que no contiene la sustancia activa). Es bien sabido que la administración del producto es simplemente la culminación de toda una relación médico-paciente, y que innumerables efectos psicológicos y emocionales pueden afectar la respuesta terapéutica final. Es por esto que sólo será posible determinar su efecto real mediante pruebas de significancia estadística sobre el efecto comparativo ocasionado por el placebo, lo cual, en muchos casos, se vuelve sumamente complicado. La farmacocinética del nuevo fármaco puede variar al evaluarse en distintos pacientes, tanto en comparación con los parámetros obtenidos en voluntarios sanos como entre subgrupos de los mismos pacientes. Este hecho obliga a realizar los experimentos adecuados para confirmarlo, así como para establecer el manejo del medicamento en casos específicos.

Con el resultado de las Fases II y III, la compañía puede tomar la decisión de someter ante las autoridades la documentación necesaria para solicitar el permiso de comercialización. Para



ello reunirá la suma total de información acumulada acerca del compuesto desde el inicio de su investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos, en un documento denominado monografía técnica-científica o dossier de registro.

Generalmente el lanzamiento se efectúa en territorios seleccionados con anterioridad, de tal manera que la fuerza de ventas entrenada con la debida anticipación tenga una mayor concentración de esfuerzos durante el inicio de la vida comercial del nuevo producto. Con forme el nuevo medicamento es promovido hacia la profesión médica, deberá haber sido previamente distribuido en farmacias y hospitales de la nación y, posteriormente, del mundo. Con las primeras recetas y la aceptación del médico y del paciente, el producto pasa a formar parte del arsenal de la quimioterapia.

FASE IV o post-lanzamiento

El hecho de obtener la aprobación gubernamental y de haber iniciado la comercialización del producto no concluye la investigación sobre el mismo. En ese instante, un número mucho mayor de miradas estarán puestas en él; la profesión médica habrá sido alertada; la opinión pública, diversos grupos y aun las mismas autoridades gubernamentales estarán pendientes de los resultados que se obtengan con referencia a lo esperado, por lo que la compañía introductora tendrá que estar completamente al pendiente del desempeño del producto y de la imagen que se ha dado de él.

En la clínica se continuará monitoreando el comportamiento del producto, tanto en estudios predeterminados (que puede tener como objeto esclarecer un poco mejor el mecanismo de acción, evaluar interacciones pendientes, apoyar la promoción del mismo o apoyar indicaciones adicionales sobre el efecto terapéutico inicial) que se conocen como estudios de Fase IV, como durante la siembra (encuesta informal en médicos selectos sobre los resultados de



la práctica clínica) y evaluación por parte de los médicos que comienzan a recetar el medicamento innovador. Se comienzan estudios formales y sencillos con un mayor número de pacientes, tales estudios pueden ser realizados por organismos gubernamentales, instituciones de investigación y enseñanza o por la propia industria farmacéutica. Aquí se incluirá toda la gama posible de usuarios, aun niños, ancianos, las diferentes razas y complejiones, de ser posible, las mujeres embarazadas. La investigación podrá continuarse indefinidamente. Toda la experiencia que se acumule, en especial la que se refiere a efectos adversos durante el uso extensivo y prolongado del producto, se incorporará a la información total del medicamento.

El conocimiento del mecanismo de acción principal y del análisis cualitativo y cuantitativo de los efectos adversos, puede dar lugar a ideas sobre nuevas presentaciones, concentraciones o indicaciones distintas o más aún a la síntesis de nuevas moléculas, en cuyo caso el ciclo debe comenzar nuevamente. La información sobre interacciones sinérgicas con otros medicamentos, modificaciones de regímenes de dosis, o la identificación de otros mercados potenciales también generarán ideas para desarrollar y, finalmente, completar la línea del medicamento original.

La adecuación de la literatura y el mensaje promocional serán evaluados constantemente por los responsables de la mercadotecnia, serán modificados según sea el caso. Inclusive puede llegar a ocurrir que sea necesario relanzar el producto para obtener de una mejor manera la imagen deseada sobre sus cualidades y con referencia a los productos competidores.

Conforme el medicamento es introducido en el mercado de diversos países, las necesidades del mismo y de materia prima van modificándose hasta obtener una aproximación que permitirá la planeación a mediano y largo plazo de las instalaciones, equipo, personal y otros recursos necesarios para la fabricación química y farmacéutica rutinaria.



2. Recopilación de datos

Los pacientes pediátricos como ya se ha mencionado anteriormente, son los pacientes que presentan mayor problema en cuanto a dosis requeridas, debido a falta de dosis adecuadas para ellos en el mercado; por lo que el presente trabajo recoge los datos reportados en las bitácoras de un hospital de la Ciudad de México durante un periodo de catorce meses (de Septiembre del 2002 a Noviembre del 2003); para determinar los medicamentos prescritos, dosis a la que fueron administrados y número de dosis utilizadas durante el periodo de tiempo antes mencionado en pacientes menores de 4 años con el fin de que esto sirva como llamada atención o de alerta para la industria farmacéutica en nuestro país.

Para ello se tomaron datos como fecha, nombre del paciente, no. de cama, nombre comercial o medicamento, dosis utilizada y cantidad de dosis administradas; una vez realizada esta base de datos se agregó una columna más en la cual se maneja nombre genérico de cada medicamento, ya que el interés era conocer el o los genéricos más utilizados a nivel pediátrico en un lapso de tiempo.

Obteniendo como resultado 589 datos los cuales se muestran en la tabla No. 3 en la que se decidió eliminar el nombre del paciente para mantenerlo en el anonimato.

En la tabla No. 3 se encuentran sólo los medicamentos mas frecuentemente prescritos, debido a que son los de interés para el presente estudio.

Tabla No. 3 Lista de mini-dosis pediátricas mas frecuentes durante el año 2002 y 2003.

No. de dato	Fecha	Genérico	Nombre comercial	Dosis (mg)	No. de dosis
1	<u>14/09/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	10	15
3	<u>04/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	2	5
4	<u>22/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.39	4
5	<u>22/10/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	22.5	4
6	<u>23/10/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	20	15
7	<u>24/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.39	4
8	<u>26/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.4	6
12	<u>29/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.45	10
13	<u>30/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	6	2
14	<u>31/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	6	3



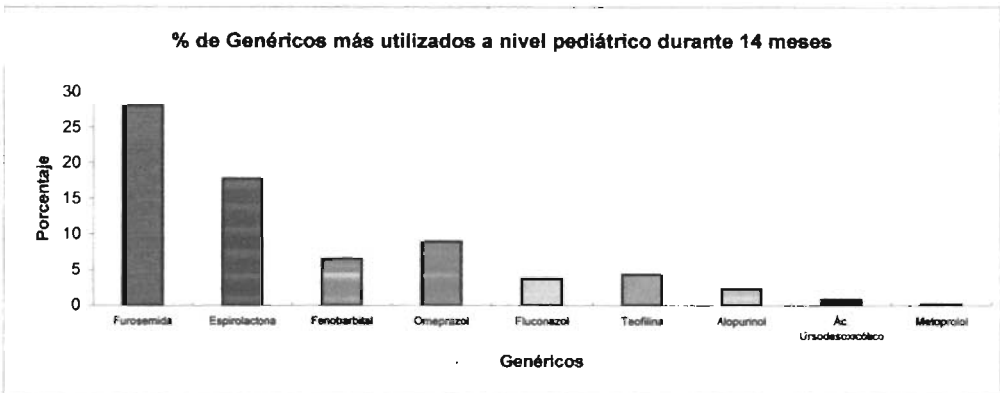
16	<u>01/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	7
17	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	3
18	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.		3
19	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	1.5	2
20	<u>02/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	1.5	10

NOTA: Aquí solo se muestra una parte de la tabla para que se observe los datos que se tomaron en cuenta para dicho estudio, para mayor detalle de la tabla completa consultar el anexo I.

A continuación se muestra el procesamiento de los datos obtenidos mediante una depuración de datos hasta llegar a la obtención de los datos de mayor interés para el presente trabajo por medio de las siguientes graficas:

Gráfica No. 1

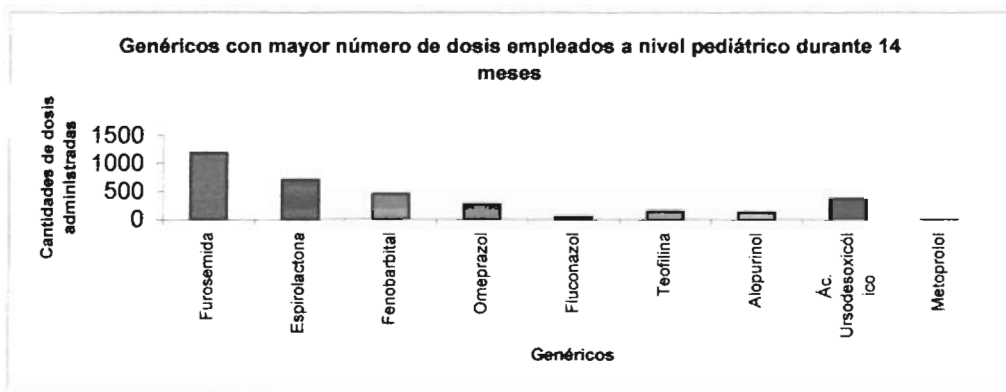
En la gráfica se muestran los resultados obtenidos del seguimiento de la administración de genéricos a nivel pediátrico durante el periodo de 14 meses (14 de Septiembre de 2002 al 15 de Noviembre del 2003) en un hospital de la Ciudad de México ordenados en base al porcentaje del genérico administrado Vs. Genéricos utilizados.





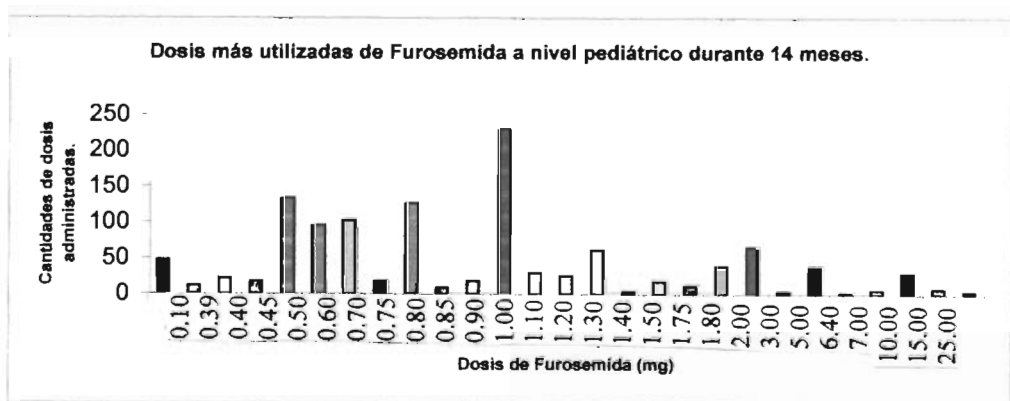
Gráfica No. 2

En la siguiente gráfica se muestran los resultados obtenidos de la administración de genéricos a nivel pediátrico durante 14 meses en un hospital de la Ciudad de México ordenados en base a las cantidades de dosis administradas Vs. Genéricos utilizados.



Gráfica No. 3

En la gráfica se muestran los resultados obtenidos del seguimiento de la administración de diferentes dosis de Furosemida a nivel pediátrico durante 14 meses en un hospital de la Ciudad de México ordenados en base a la cantidad de dosis administradas Vs. diferentes dosis de Furosemida (mg) utilizadas.





Al realizar la recopilación de los datos reportados en las bitácoras de un hospital de la Ciudad de México durante un periodo de catorce meses (de Septiembre del 2002 a Noviembre del 2003); se obtuvo como resultado 591 datos, los cuales se reportan en la tabla No. 3 (en la que se encuentran solo los medicamentos más frecuentemente prescritos y de interés para el presente trabajo) y se encontró con que los medicamentos prescritos para pacientes pediátricos más frecuentes eran Furosemida (27.99 %), Espiro lactona (17.75%), Omeprazol (8.87%), Fenobarbital (6.48%), Fluconazol (3.75%), Teofilina (4.27%), Alopurinol (2.38%), Ácido Ursodesoxicólico (0.85%) y Metroprolol (0.17%), el 27% restante está conformado por medicamentos con un porcentaje muy pequeño en comparación con los antes mencionados, lo cual se puede ver en la Gráfica No. 1. Conociendo la información antes mencionada se investigó la cantidad de dosis empleadas durante el periodo de tiempo antes mencionado para cada medicamento, obteniendo como resultado que de Furosemida se prescribieron 1230 dosis, de Espiro lactona 704 dosis, de Fenobarbital 444 dosis, de Ácido Ursodesoxicólico 369 dosis, de Omeprazol 273 dosis, de Teofilina 147 dosis, de Alopurinol 130 dosis, de Fluconazol 49 dosis, y de Metroprolol 6 dosis lo cual se encuentra plasmado en la Gráfica No. 2, Por medio de esta información se fueron descartando medicamentos hasta llegar al medicamento más utilizado que fue la Furosemida con un mayor porcentaje y número de dosis administradas, lo que llevó a investigar las dosis empleadas en la administración pediátrica y se observó que se manejaban dosis muy variadas, razón por la cual dicho medicamento fue el de interés en el presente trabajo.

En la tabla No.1 que se muestra más adelante, se muestra la información que nos sirvió de base para la elección de las características de una nueva propuesta para la forma farmacéutica de la Furosemida.



Tabla No.1

Diferentes dosis utilizadas en los tratamientos en que se administró Furosemida a nivel pediátrico y la cantidad de dosis empleadas.

Dosis de Furosemida (mg)	No. de dosis administradas
0.10	48
0.39	12
0.40	22
0.45	18
0.50	133
0.60	95
0.70	103
0.75	18
0.80	126
0.85	59
0.90	19
1.00	229
1.10	30
1.20	26
1.30	62
1.40	4
1.50	18
1.75	12
1.80	40
2.00	64
3.00	4
5.00	38
6.40	2
7.00	6
10.00	30
15.00	8
25.00	4
Total de dosis	1230

Con esta tabla se observa que fueron administradas 1230 diferentes dosis, se calculó la dosis promedio a través de la fórmula de la media aritmética que se muestra a continuación:



$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Cálculo: —

$$\bar{X} = \frac{(0.10 + 0.10 + \dots + 0.39 + \dots + 25.00) \text{mg}}{1230} = 1.47 \text{ mg}$$

obteniendo como resultado una dosis media de 1.47 mg. Se prosiguió a determinar la dosis de mayor frecuencia, la cual resultó ser la dosis de 1.0 mg con 229 dosis administradas.

En la Gráfica No. 3 se observa con mayor claridad el resultado antes mencionado al comparar la frecuencia de las diferentes dosis administradas entre las que destacan 229 dosis dosificadas en 1 mg, 133 dosis dosificadas en 0.5 mg, 126 dosis dosificadas en 0.8 mg y la menos utilizada fue la dosificación de 6.4 mg con 2 dosis.

Al realizar una investigación de mercado de la Furosemida no se encontró ninguna presentación con las dosificaciones requeridas a nivel pediátrico, por lo que se investigó como se obtenían estas dosis y la respuesta fue que por medio de una alteración o modificación del medicamento realizada por los médicos o enfermeras para obtener las dosis requeridas dentro de los hospitales. lo cual se contraponen con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud, Diario oficial de la federación del 4 de febrero de 1998. Cap. I, Sección primera, Artículo 10. ya que “para realizar modificaciones a una forma farmacéutica el equipo debe ser adecuado, y el personal tendrá que estar capacitado”. Debido a lo antes mencionado en el siguiente capítulo el presente trabajo propone una nueva presentación para la forma farmacéutica del principio activo Furosemida.



3. PROPUESTA

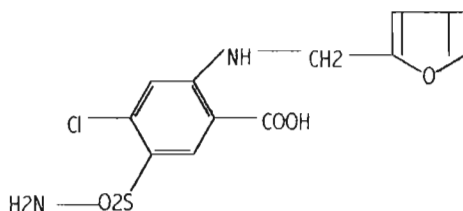
3.1. DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA DE FÁRMACOS.

Debido a las diferencias en la farmacocinética entre lactantes y niños, la reducción lineal simple en la dosis para adultos en pocas ocasiones es adecuada para lograr una dosis pediátrica segura y eficaz. En ausencia de recomendaciones pediátricas explícitas acerca de la dosis, puede hacerse una aproximación por cualquiera de varios métodos basados en la edad, peso o área de la superficie, índice de masa corporal. Es por ello que en el presente trabajo nos proponemos resaltar la importancia de crear nuevas Formas Farmacéuticas con dosis para uso pediátrico; así, nos enfocaremos a la propuesta de una nueva dosificación de Furosemida, pero se pide la continua revisión de medicamentos para corroborar que las dosis existentes en el mercado correspondan a las necesidades actuales de la población.

En este capítulo nos encargamos de proponer una nueva presentación de uso pediátrico de la forma farmacéutica del principio activo Furosemida por lo que es necesario conocer cierta información de dicho principio activo que se presenta a continuación:

3.2. DESARROLLO FARMACEUTICO⁵

FUROSEMIDA



⁵ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. SSA. Séptima edición. México D. F. 2000. Tomo 1.



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, Ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico, Ácido 5-(aminosulfonyl)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]-benzoico. Peso molecular de 330.74, Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro y prácticamente insípido; inestable a la luz pero estable al aire. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, dimetilformamida y acetona; poco soluble en alcohol; ligeramente soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua y cloroformo. Temperatura de fusión entre 203 a 208° C con descomposición.

El pK_a es el pH al cual las concentraciones de las formas ionizada y no ionizada son iguales; el pK_a de la Furosemida es 3.9 (ácido).

3.3.INDICACIONES TERAPÉUTICAS⁶

La Furosemida esta indicada para:

Retención de líquidos asociada a insuficiencia cardiaca congestiva crónica, cuando se requiera tratamiento diurético.

Retención de líquidos asociada a insuficiencia cardiaca congestiva aguda.

Retención de líquidos asociada a insuficiencia renal crónica.

Conservación de la excreción de líquidos en insuficiencia renal aguda, incluyendo las debidas a embarazo o quemaduras.

Retención de líquidos asociada a síndrome nefrótico, cuando se requiera tratamiento diurético.

Retención de líquidos asociada a insuficiencia hepática, cuando se requiera tratamiento suplementario con antagonistas de la aldosterona.

⁶ Aventis Pharma S. A. CACIC: productos: Clasificación general: Lasix.



Hipertensión.
Crisis hipertensivas.
Soporte de diuresis forzada.
Cirrosis hepática.
Edema refractario a otros diuréticos.
Daño renal.

3.4.FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA^{7,8}

La Furosemida es un diurético de asa que produce un comienzo rápido, comparativamente potente y de corta duración de la diuresis. El efecto diurético se presenta 15 minutos después de una dosis intravenosa y en el transcurso de una hora después de administración oral. La Furosemida bloquea el sistema de cotransporte del ion sodio (Na^+), ion potasio (K^+), ion cloruro (2Cl^-) localizados en la membrana de las células luminales de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. La acción diurética resulta de la inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en este segmento del asa. Su efecto antihipertensivo se atribuye a un aumento de la excreción de sodio, a una reducción del volumen sanguíneo y a la disminución de la respuesta del músculo liso vascular a estímulos vasoconstrictores.

La Furosemida es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. Para tabletas el $T_{\text{máx}}$ es de 1-1.5 horas. Su absorción muestra una gran variabilidad inter e intraindividual. La biodisponibilidad de tabletas en voluntarios sanos es de aproximadamente 50-70%. En pacientes, la biodisponibilidad depende de varios factores, incluyendo enfermedades subyacentes, y puede

⁷ Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª edición, Vol. I y II.

⁸ Vademécum Farmacéutico. IPE (Información Profesional Especializada S. A. de C. V.). México



verse reducida a un 30%, por ejemplo, en caso de síndrome nefrótico. El volumen de distribución es de 0.1-0.2 L/Kg. de peso corporal y puede ser más elevado dependiendo de enfermedades subyacentes. La Furosemida se une fuertemente (más del 98%) a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina. Se elimina sobre todo como fármaco sin modificar, principalmente por secreción en el túbulo proximal. Después de administración intravenosa el 60-70% de la dosis es excretada por esta vía. Un metabolito glucurónido es responsable del 10-20% de la sustancia recuperada en la orina. La dosis remanente es excretada en las heces, probablemente después de secreción biliar.

La vida media terminal de la Furosemida después de la administración intravenosa es de aproximadamente 1-1.5 horas.

Tabla No.2 Parámetros Farmacocinéticos y Farmacodinámicos para Furosemida⁹

Parámetros	Furosemida
Disponibilidad por vía oral (F%)	61+17
Excreción urinaria (%)	66+7
Fijo en plasma (%)	98+0.2
Depuración (L/h/70 Kg)	8.4
Volumen de distribución (L/h/70 Kg)	7.7
Vida media (h)	1.5
Concentraciones tóxicas	>25 mg/L
Dosis Neonatos	1-4 mg/Kg/dosis cada 12-24 Hrs.
Dosis lactantes y niños (12 años)	1-6 mg/Kg/día cada 6-12 Hrs.

⁹ Katzung G. B., M. D., P. H. D., "Farmacología básica y clínica" Editorial El Manual Moderno, México.



3.5. Uso Pediátrico de Furosemida y riesgos de una sobre dosis:

- La furosemida es eficaz en pacientes con disfunción renal, sin embargo la reducción del aclaramiento puede hacer necesario el uso de dosis mas elevadas con un mayor intervalo entre las dosis para evitar la acumulación y reducir el riesgo de ototoxicidad.
- Calcificaciones Renales (desde apenas visible sobre la radiografía a stagorn) han ocurrido en algunos prematuros tratados con furosemida IV por edema debido a la enfermedad de membrana de ducto arteriolar y hialino.
- En neonatos prematuro con síndrome de angustia respiratoria, el tratamiento con furosemida en las primeras semanas de vida puede aumentar el riesgo patente de ducto arteriolar persistente (PDA), posiblemente mediante un proceso mediado por prostaglandina - E.
- La pérdida de la audición en neonatos se ha asociada con el uso de furosemida inyectable.
- Cuando se emplean para favorecer la diuresis, las pautas de dosificación intermitentes pueden disminuir la posibilidad de desequilibrio electrolítico o hiperuricemia que resulta del tratamiento.

Por consiguiente se enfatiza en el cuidado que se debe de tener al administrar una dosis de Furosemida correcta.

Las presentaciones farmacéuticas existentes en el mercado deben cumplir con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en este caso la Furosemida no es la excepción por lo que a continuación presentamos los parámetros con que debe de cumplir dependiendo de la presentación.



Furosemida. Solución inyectable.¹⁰

- ✓ Sustancias de referencia.
- ✓ Aspecto de la solución.
- ✓ Variación de volumen.
- ✓ Ensayos de identidad.
- ✓ pH.
- ✓ Esterilidad.
- ✓ Pirógenos.
- ✓ Sustancias relacionadas.
- ✓ Valoración

Furosemida. Tabletas

- ✓ Sustancias de referencia.
- ✓ Ensayos de identidad.
- ✓ Uniformidad de dosis.
- ✓ Ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico
- ✓ Disolución.
- ✓ Valoración.

¹⁰ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. SSA. Séptima edición. México D. F. 2000. Tomo I



3.6. PRESENTACIONES DE FUROSEMIDA EN EL MERCADO

Para conocer las presentaciones de Furosemida disponibles en el mercado se elabora una revisión obteniendo los resultados que se observan en la tabla No. 2

Tabla No. 2 Medicamentos y presentación disponibles en el mercado.

Principio activo: FUROSEMIDA			
Nombre comercial	Laboratorio que lo elabora	Forma farmacéutica	Dosis en el mercado (mg)
Lasix	Sanofi-Aventis, S.A. de C.V.	Tableta	20
		Tableta	40
		Solución inyectable	20
Edenol	Radall laboratorios, S.A. de C.V.	Solución inyectable	20
		Tableta	40
Zafimida	Zafiro, S.A. de C.V.	Solución inyectable	20
Furoter	Protein, S.A. de C.V.	Comprimidos	40
Henexal	Pisa, S.A. de C.V.	Solución inyectable	20

3.7. FORMA FARMACÉUTICA PEDIÁTRICA

En base a la tabla No. 1 y los cálculos realizados en el capítulo anterior observamos que la dosis con mayor frecuencia administrada fue la de 1.0 mg, con lo que se investigó los miligramos aproximados de Furosemida por tratamiento y se obtuvieron los siguientes resultados: el 88.6 % de los tratamientos requerían de un máximo de 10 mg de Furosemida, mientras que solo el 11.4 % requerían dosis mayores a 10 mg de Furosemida, por lo que se propone la formulación de 10 mg/10 mL y de esta forma lograr una fácil y eficaz administración.

Al identificar la necesidad de la población pediátrica en la Ciudad de México y en base a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se propone un preparado líquido, transparente, y homogéneo, obtenido por disolución de el principio activo (Furosemida) y aditivos en agua, para administración oral.

**Fórmula propuesta para la solución oral:**

Furosemida	10 mg
Propilenglicol	1.15 mL
Glicerina	5 mL/1000 mL
Propilparabeno	0.01 %
Sorbitol	32.4 mL/1000 mL
Hidróxido de sodio c. b. p.	pH 7.2
Agua c. b. p.	10 mL

Envasar en frasco ámbar debido a la inestabilidad de la furosemida a la luz.

Con esta propuesta se pretende obtener una dosificación de principio activo más efectiva en pacientes pediátricos debido a las minidosis que se manejan en dichos pacientes.

En la fórmula antes mencionada el principio activo es la furosemida, de éste principio activo se citaron sus características físicas, químicas y farmacológicas al iniciar este capítulo, mientras que el propilenglicol actúa como solubilizante y puede actuar como conservador.

La glicerina es un cosolvente farmacéutico valioso que da lugar a la formación de soluciones permanentes y concentradas que de otro modo sería imposible obtener. El sorbitol¹¹ actúa como un estabilizador y el hidróxido de sodio¹² se usa con referencia a la concentración del ión hidrógeno o al pH, para resistir un cambio de pH, como tal es un buffer.

El propilparabeno¹³ es un conservador que actúa como una sustancia auxiliar, y se agrega a la preparación para protegerla de la contaminación microbiana.

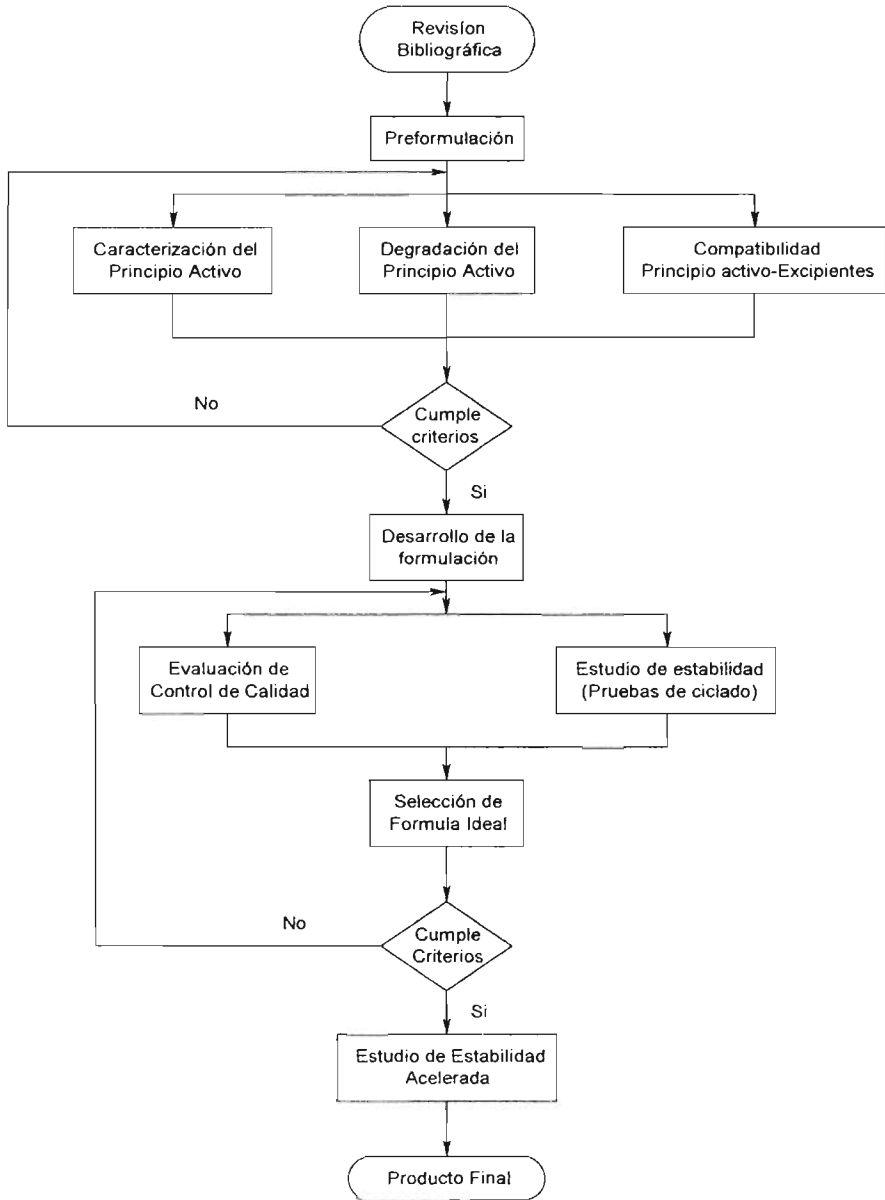
¹¹ Secretaría de Economía. Diario Oficial, diciembre del 2002. *Importancia del sorbitol*.

¹² Remington A. G. Farmacia, Tomo I, Pág. 327.

¹³ Secretaría de Economía. Diario Oficial, diciembre del 2002. *Propilparabeno*



La metodología de desarrollo para nuestra propuesta de solución oral de Furosemida para uso pediátrico se muestra a continuación:





La fórmula farmacéutica en solución oral para uso pediátrico, deberá cumplir con estudios farmacológicos, estudios toxicológicos y estudios farmacocinéticos y con los parámetros establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos:

- ✓ Aspecto
- ✓ Variación de volumen
- ✓ pH
- ✓ Ensayos de identidad
- ✓ Límites microbianos
- ✓ Valoración

Las operaciones que comprenden el proceso de elaboración de la solución oral de furosemida son principalmente la solubilización y la filtración; las operaciones antes mencionadas relacionadas con el conjunto de lineamientos y actitudes adecuadas deberán garantizar que el producto farmacéutico elaborado tenga y mantenga la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requerida para su uso.



4. CONCLUSIONES

- ❖ Al desarrollar el presente trabajo se conocieron las funciones que abarca la Farmacia Hospitalaria, tales como: la cobertura de las necesidades en el sistema eficaz y seguro de dispensación de los medicamentos, la preparación de medicamentos requeridos, la farmacovigilancia, estudios e investigación en ensayos clínicos con medicamentos, entre otras.
- ❖ Las funciones mencionadas en el punto anterior son las que llamaron más nuestra atención debido a la decadencia de la especialidad de Farmacia Hospitalaria en nuestro país. En virtud de lo anterior, se debe concientizar y fomentar la cultura de una “Buena Farmacia Hospitalaria en México” en pro de la salud de la población mexicana.
- ❖ Se detectó cuáles son los medicamentos y las dosificaciones utilizadas a nivel pediátrico con mayor frecuencia. De acuerdo con estas necesidades se seleccionó un medicamento y se propone una nueva presentación farmacéutica líquida oral de Furosemida para la dosificación en forma eficaz y segura según su prescripción.
- ❖ Se propuso una nueva metodología de desarrollo de la presentación farmacéutica de Furosemida con la finalidad de garantizar un administración segura y confiable para niños menores de 4 años.
- ❖ Por medio del presente trabajo se realiza un llamado de alerta a la industria farmacéutica para actualizar y revisar las dosificaciones de fármacos a nivel pediátrico principalmente para proteger, promover y restaurar la salud de los pacientes que lo requieren en dicho nivel. Con los puntos antes mencionados se confirma el cumplimiento de los objetivos planteados al inicio de este trabajo.



5. BIBLIOGRAFÍA:

Libros/ Normas

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. SSA. Séptima edición. México D. F. 2000. Tomo I. Legislación Sanitaria. **Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos**. *Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 y modificaciones hasta el 7 de mayo de 1997.*

Foye O. William, Ph. D. *Principios de Química Farmacéutica*, Vol. I, Editorial Reverté S. A., Barcelona 1988. Capítulo 19 “Diuréticos” Hammer H. Richard. Pág. 468 – 494.

Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9ª edición, Vol. I y II, Mc Graw - Hill interamericana editores S. A. de C. V. México 1996. Pág. 748 – 752.

Herman José. *Farmacotecnia teórica y práctica*. Compañía editorial Continental S. A. México 1989 Vol. 6

Katzung G.B., et al. “*Farmacología básica y clínica*”. Editorial El Manual Moderno, México, D.F. – Santa Fe de Bogota 1999. Capítulo 60 Koren Gideon, MD. “Aspectos especiales de la farmacología perinatal y pediátrica” Págs. 1127 – 1138, 1860.

Rémington A. G. *Farmacía*, Tomo I y II, 19ª edición, Editorial Medica Panamericana S.A., Argentina, Buenos Aires 1998. Pág. 327, 1581 -1582.

Román Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Primera edición. Asociación Farmacéutica Mexicana A. C. Capítulo II “La creación de un medicamento”. Págs. 33-66. México 1998.

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, *Estabilidad de medicamentos*.

Vademécum Farmacéutico, IPE (Información Profesional Especializada S. A. de C. V.), Editorial McGRAW - HILL INTERAMERICANA. Segunda edición. 4ª reimpresión. México 1997, Págs. 384 -385.

Fuente electrónica

Aventis Pharma S. A. CACIC: productos: *Clasificación general*. Lasix. <<http://www.aventisca.com/products.asp?codigo=30>>. Consulta: 17 de noviembre del 2004.

Buedo García, J. & López López, I. Artículo científico *Citostáticos en el hospital: manejo y precauciones* <<http://members.xoom.com/jagustinp/es.htm>> Consulta: 13 de julio del 2004.



Denominación oficial (R.DTO.2708/1982) *de la especialidad y requisitos*,
<<http://www.Index.htmindex.htm>> Consulta: 21 de abril del 2004.

Larrayoz S. B., Alfaro B., et al. “*Influencia de la información activa del servicio de farmacia en la pauta de prescripción de imipenem/cilastatina.*” 1996.
<<http://www.sefh.es/revistas/vol.20/295-299.pdf>> Consulta: 27 de Mayo del 2004.

Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. (*Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984*). Titulo Decimo Segundo Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación. Capitulo I *Disposiciones Comunes.* <<http://www.Cddhcu.gob.mx/camdip/comlvii/compyd/igs12htm>> Consulta: 09 de junio del 2004.

“Ley 13/2001, de 20 de diciembre de *ordenación farmacéutica de la comunidad de Castilla y León*”. <http://www.noticias.juridicas.com/base_datos/ccaa/c1-113-2001.t4.html> Consulta: 27 de Mayo del 2004.

“Ley 4/1996, de 26 de diciembre, *de ordenación del servicio farmacéutico de Castilla/ la Mancha.*” La Primera Web de Contenido Jurídico en Español.
Titulo III. Los servicios de farmacia de los centros hospitalarios.
Capitulo 1. De los servicios de farmacia de los centros hospitalarios.
<http://www.acmb.es/pages/academ/vidaacad/publica/mo_me/mo_me12/castellana/207-215.pdf> Consulta: 31 de Mayo del 2004.

Moeno Santamaría Rosario. Horizonte semanario UAM. “*Farmacia Hospitalaria*” Núm. 0999, 06 de mayo del 2003.
<http://www.comunicacionuniversitaria.uam.mx/seminario/v_ix/num.32/07.htm> Consulta: 01 de junio del 2004.

R. Molero & M. Acosta. “*Planificación y organización de un servicio de farmacia*”
<<http://www.sefh.es/gefp1/tomol/tomol1-cap1-1.pdf>> Consulta: 31 de Mayo del 2004.

Secretaría de Economía. Diario Oficial, diciembre del 2002. *Importancia del sorbitol.*
<http://www.aseconsa.com.mx/acuerdos/30-ago-2004_c.htm> Consulta: 18 de enero 2005.

Secretaría de Economía. Diario Oficial, diciembre del 2002. *Propilparabeno.*
<<http://www.infoleg.gov.ar/txtnorma/dto202-2003-15.htm>> Consulta: 18 de enero 2005.



ANEXO I

II. Recopilación de datos

El presente trabajo recoge los datos reportados en las bitácoras de un hospital de la Ciudad de México durante un periodo de catorce meses (de Septiembre del 2002 a Noviembre del 2003); para determinar los medicamentos prescritos, dosis a la que fueron administrados y número de dosis utilizadas durante el periodo de tiempo antes mencionado.

Obteniendo como resultado 591 datos, en la tabla No. 3 se encuentran sólo los medicamentos más frecuentemente prescritos, debido a que son los de interés para el presente estudio.

Tabla No. 3 Lista de mini-dosis pediátricas mas frecuentes durante el año 2002 y 2003.

No. de dato	Fecha	Genérico	Nombre comercial	Dosis (mg)	No. de dosis
1	<u>14/09/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	10	15
3	<u>04/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	2	5
4	<u>22/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.39	4
5	<u>22/10/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	22.5	4
6	<u>23/10/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	20	15
7	<u>24/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.39	4
8	<u>26/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.4	6
12	<u>29/10/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.45	10
13	<u>30/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	6	2
14	<u>31/10/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	6	3
16	<u>01/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	7
17	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	3
18	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.		3
19	<u>01/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	1.5	2
20	<u>02/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	1.5	10
21	<u>02/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.		3
22	<u>03/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone		4
23	<u>03/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.45	8
24	<u>04/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	3
25	<u>04/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	7
26	<u>04/11/2002</u>	Furosemida	Lasix tab.	0.5	5
27	<u>05/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	3
28	<u>05/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	3
29	<u>05/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.9	4
30	<u>06/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	30
31	<u>06/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	30
32	<u>07/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.9	7
34	<u>09/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	1	10
38	<u>18/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.1	10
39	<u>20/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.1	30
40	<u>23/11/2002</u>	Metoprolol	*Lopresor	12.5	6
44	<u>27/11/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	1.3	3
46	<u>28/11/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	5	2
47	<u>28/11/2002</u>	Espironolactona	Aldactone	3.5	3



48	<u>05/12/2002</u>	Fenobarbital	Fenabboti	12	25
49	<u>05/12/2002</u>	Fenobarbital	Fenabbotti	12	14
50	<u>05/12/2002</u>	Fenobarbital	Fenabbott	12	22
51	<u>06/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.7	4
52	<u>06/12/2002</u>	Omeprazol	Mopral	1	5
53	<u>06/12/2002</u>	Fenobarbital	Fenabboti	10	8
54	<u>07/12/2002</u>	Fluconazol	*Zoldican	18	1
55	<u>07/12/2002</u>	Fluconazol	*Zoldican	9	3
56	<u>07/12/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	18	8
58	<u>08/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.7	6
59	<u>08/12/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	20	12
60	<u>08/12/2002</u>	Fluconazol	*Zoldican	9	8
61	<u>08/12/2002</u>	Fenobarbital	Alepsal comp.	20	20
63	<u>11/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.7	4
64	<u>13/11/2002</u>	Furosemide	*Lasix tab.	0.7	11
65	<u>13/12/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	1.5	6
66	<u>13/12/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3	7
67	<u>16/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.8	4
68	<u>16/12/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	1.5	1
69	<u>17/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	0.8	4
70	<u>19/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	1	2
71	<u>19/12/2002</u>	Furosemida	*Lasix tab.	1	6
72	<u>19/12/2002</u>	Espironolactona	*Aldactone	3.3	4
73	19/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	1.5	4
74	21/12/2002	Furosemida	Lasix tab.	1	
75	21/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	3.5	4
76	22/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	1.5	3
77	22/12/2002	Omeprazol	Mopral	1.4	3
78	24/12/2002	Fenobarbital	Alepsal comp.	3.6	4
79	24/12/2002	Fenobarbital	Alepsal comp.	5	5
80	24/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	1.5	4
81	24/12/2002	Omeprazol	Mopral	1.5	3
82	26/12/2002	Fenobarbital	Alepsal comp.	5	50
83	26/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	3	5
84	26/12/2002	Omeprazol	Mopral	1.6	3
85	26/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	1.6	3
86	30/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	1.7	3
87	30/12/2002	Omeprazol	Mopral	1.7	3
88	30/12/2002	Espironolactona	*Aldactone	4	3
89	01/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.7	4
90	02/01/2003	Omeprazol	Mopral	1.7	5
91	02/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	4.2	5
92	03/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	4.5	30
93	05/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	10
94	06/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.8	5
95	07/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	10
96	09/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	10
97	11/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	79
98	11/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	40	2
99	12/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	40	2
100	13/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	1	3
102	16/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	8
103	16/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	6
104	17/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	6.4	10
105	17/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	5.4	10
106	18/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	3
107	19/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	9
108	19/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	15
111	22/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	7	2
112	23/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	7	4
113	23/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	7	7
114	24/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	10
115	26/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	5
116	28/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	9	5
122	31/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	7	47
123	31/01/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	7	47
126	07/02/2001	Espironolactona	Aldactone	1.2	5
129	08/02/2003	Omeprazol	Mopral	4.2	2



133	10/02/2003	Omeprazol	Mopral	4.2	4
134	10/02/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	3.3	10
135	10/02/2003	Omeprazol	Mopral	4.2	26
136	12/02/2003	Espironolactona	Aldactone	1.2	3
137	15/02/2003	Fenobarbital	Fenabbott	5	5
138	15/02/2003	Espironolactona	Aldactone	1.2	5
139	15/02/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
140	18/02/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	5
141	18/02/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	5	5
142	18/02/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	5	5
143	20/02/2003	Espironolactona	Aldactone	1.2	3
144	21/02/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	5.5	5
145	21/02/2003	Espironolactona	Aldactone	1.4	5
147	22/02/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	5
149	24/02/2003	Espironolactona	Aldactone	1.4	7
151	26/02/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	10.2	4
154	28/02/2003	Furosemida	Lasix tab.		
158	04/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	6
160	04/03/2003	Espironolactona	Aldactone	1.6	6
161	04/03/2003	Teofilina	Teolon	16	5
165	06/03/2003	Teofilina	Teolon	15	5
166	06/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	5
168	07/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	17.6	5
171	07/03/2003	Espironolactona	Aldactone	1.4	6
172	08/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	5
173	08/03/2003	Teofilina	Teolon	16	4
175	09/03/2003	Teofilina	Teolon	16	5
178	10/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.4	8
179	10/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.85	2
180	10/03/2003	Espironolactona	Aldactone	1.7	2
181	10/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	18.7	3
182	11/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	50	30
183	11/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.85	4
184	11/03/2003	Teofilina	Teolon	17	4
186	11/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.7	5
188	12/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.85	3
189	12/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	18.7	3
190	12/03/2003	Teofilina	Teolon	17	3
191	13/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.4	4
193	13/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.4	4
195	13/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.9	2
197	13/03/2003	Teofilina	Teolon	19	4
198	13/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.9	2
199	13/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	20.9	2
200	13/03/2003	Teofilina	Teolon	25	3
201	14/03/2003	Teofilina	Teolon	25	3
202	15/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	3	4
203	15/03/2003	Teofilina	Teolon	25	5
204	15/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.9	3
205	15/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	20.9	4
206	16/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.9	4
207	16/03/2003	Teofilina	Teolon	25	4
209	17/03/2003	Teofilina	Teolon	25	4
210	17/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.9	2
212	17/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.9	3
213	17/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	20.9	2
215	19/03/2003	Teofilina	Teolon	25	3
216	20/03/2003	Teofilina	Teolon	27	2
217	21/03/2003	Espironolactona	Aldactone	2	5
218	21/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	21	4
219	21/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	8
220	21/03/2003	Teofilina	Teolon	26.5	6
223	24/03/2003	Teofilina	Teolon	27	3
224	25/03/2003	Teofilina	Teolon	27	5
225	25/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
228	26/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	2.2	2
229	26/03/2003	Teofilina	Teolon	28.6	3
230	26/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2



231	26/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	22	2
232	27/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
234	28/03/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	225	35
235	28/03/2003	Espironolactona	*Aldactone	2.2	35
237	28/03/2003	Teofilina	Teolon	28	1
238	28/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
239	29/03/2003	Teofilina	Teolon	29	3
240	29/03/2003	Teofilina	Teolon	29	20
241	29/03/2003	Furosemida	Lasix tab.	15	8
245	01/04/2003	Teofilina	Teolon	29	20
246	01/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	22
252	10/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
254	17/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	1
255	17/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
257	19/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	16
258	20/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	10
261	24/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	2
262	25/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	10
263	27/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	7
264	26/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	5
266	28/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.2	26
268	30/04/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	5
269	01/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	4
271	01/05/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.2	4
272	03/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	16
273	04/05/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.2	10
274	04/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	10
275	06/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	23
276	06/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	14
277	07/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	13
281	17/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	12
282	18/05/2003	Omeprazol	Mopral	0.8	7
284	25/05/2003	Omeprazol	Mopral	0.8	3
285	26/05/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.4	14
286	28/05/2003	Omeprazol	Mopral	0.8	10
287	29/05/2003	Omeprazol	Mopral	5	6
289	30/05/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	10
290	03/06/2003	Espironolactona	Aldactone	1.5	13
291	03/06/2003	Omeprazol	Mopral	1	9
292	03/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	15
293	04/06/2003	Omeprazol	Mopral	1	51
294	04/06/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	20
295	04/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	46
297	10/06/2003	Omeprazol	Mopral	1	10
298	10/06/2003	Espironolactona	Aldactone	1.5	10
299	10/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	10
300	11/06/2003	Espironolactona	*Aldactone	12	8
303	13/06/2003	Espironolactona	*Aldactone	12	6
306	20/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	7
307	20/06/2003	Omeprazol	Mopral	0.7	5
308	21/06/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	50	4
309	22/06/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	50	5
310	23/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	
311	24/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	
312	24/06/2003	Omeprazol	Mopral	0.7	
313	24/06/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	50	
314	27/06/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	
316	03/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	
317	03/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	
322	07/07/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	35	
325	08/07/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	35	
326	09/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	10
329	11/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	30
333	16/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	3
335	17/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	6
337	19/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
338	19/07/2003	Teofilina	Teolon	8	6
339	21-07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	8



340	22/07/2003	Teofilina	Teolon	10	8
341	22/07/2003	Fenobarbital	Fenabbott	37	2
342	23/07/2003	Furosemida	Lasix tab.		10
344	24/07/2003	Fenobarbital	Fenabbott	40	2
345	24/07/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	40	18
346	24/07/2003	Teofilina	Teolon	10	18
347	25/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	6
348	27/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	8
349	27/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	3
350	27/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	3
351	27/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	7
352	28/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	3
353	28/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	77
354	28/07/2003	Fluconazol	*Zoldican	36	1
355	28/07/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	14
356	29/07/2003	Alopurinol	Zyloprim	70	10
358	30/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	7
360	30/07/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	35	130
361	30/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
362	31/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	25	1
363	31/07/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.1	8
365	01/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	3
367	01/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	25	3
369	03/08/2003	Fenobarbital	Fenabbott	8	8
371	05/08/2003	Fenobarbital	Alepsal comp.	15	6
372	05/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	3
373	08/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
377	11/08/2003	Fenitónina	Hidartónina	75	2
378	11/08/2003	Omeprazol	Mopral	1	3
379	12/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	5
381	12/08/2003	Espironolactona	*Aldactone		5
382	13/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.8	12
383	13/08/2003	Omeprazol	Mopral	1	5
384	13/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
387	13/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.9	2
388	14/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	6
394	18/08/2003	Omeprazol	Mopral	1	3
395	18/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	3
396	18/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	3
398	19/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
400	20/08/2003	Acido ursodesoxicólico	Ursofalk	35	230
					sobres
401	21/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	3
402	21/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
405	21/08/2003	Espironolactona	Aldactone	2	3
406	21/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	
407	21/08/2003	Omeprazol	Mopral	1	
410	24/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	5
412	24/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	6
413	24/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	2
414	24/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
415	25/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	5
416	25/08/2003	Omeprazol	Mopral	1	5
417	25/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	5
418	26/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	6
419	26/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	6
420	26/08/2003	Espironolactona	Aldactone	4.4	3
421	26/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.1	4
422	27/08/2003	Omeprazol	Mopral	2	3
423	27/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	3
425	28/08/2003	Espironolactona	*Aldactone	4.4	5
426	28/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	4
427	29/08/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	17
428	29/08/2003	Omeprazol	Mopral	0.7	3
429	31/08/2003	Omeprazol	Mopral	2	5
430	01/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	4
431	01/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
432	01/09/2003	Omeprazol	Mopral	0.7	10



434	02/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
435	02/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	4.4	3
436	03/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
437	04/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.5	3
438	05/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	6
439	05/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	4	5
440	05/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.4	10
444	09/09/2003	Omeprazol	Mopral	1	5
445	10/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	10
446	10/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	4	5
450	14/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	6
452	14/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.4	6
454	14/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	5
455	15/09/2003	Omeprazol	Mopral	1	5
456	15/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	4	5
464	18/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	6.4	2
465	18/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.3	30
466	18/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	4	30
468	18/09/2003	Omeprazol	Mopral	1	10
469	19/09/2003	Omeprazol	Mopral	1	10
471	19/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
472	19/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	2
474	19/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	5
477	21/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.7	6
478	23/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	3
479	23/09/2003	Espironolactona	*Aldactone	3	5
480	25/09/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	3
481	29/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	5
482	29/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.5	6
484	30/09/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	10
486	02/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	1	
488	03/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.75	4
489	03/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	4
490	04/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	2
492	05/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.75	4
494	05/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	60	2
495	06/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	2
497	06/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.75	5
498	07/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.75	10
500	07/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	10	5
501	07/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	8
502	07/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	3.5	2
503	08/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.75	3
505	08/10/2003	Espironolactona	Aldactone	2	5
506	09/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	18	2
507	10/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	0.6	60
508	10/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.75	3
509	11/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	10	2
510	11/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
512	11/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
513	11/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.75	3
514	13/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2



515	14/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.75	3
516	14/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
518	15/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
519	15/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
520	15/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
521	15/10/2003	Omeprazol	Mopral	1	2
522	16/01/2003	Furosemida	Lasix tab.	1	2
523	16/01/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
524	16/01/2003	Fluconazol	*Zoldican	10	2
525	16/01/2003	Omeprazol	Mopral	10	1
526	17/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2 g	10
527	17/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	2
528	18/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
529	18/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	1
530	18/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
531	20/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
532	20/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	3
533	20/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	4
534	21/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	3
535	21/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	4
536	21/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	2
539	22/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	3
540	22/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
541	22/10/2003	Alopurinol	Zyloprim	77	3
542	22/10/2003	Alopurinol	Zyloprim	77	2
543	23/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	3
544	23/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	2
545	23/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	3
546	23/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.4	8
548	24/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	3
549	24/10/2003	Omeprazol	Mopral	1	2
550	24/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	2
551	24/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	2
552	24/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	1
553	24/10/2003	Alopurinol	Zyloprim	77	3
555	24/10/2003	Alopurinol	Zyloprim	77	7
556	25/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	1
557	25/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	3
558	25/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	2
559	25/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	3
560	25/10/2003	Fluconazol	*Zoldican	15	6
561	26/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	6
562	26/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	6
563	26/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	5
564	26/10/2003	Alopurinol	Zyloprim	77	3
565	27/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	6
566	28/10/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	6
567	28/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	6



568	28/10/2003	Omeprazol	Mopral	1.8	6
569	28/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	1
570	29/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	6
571	30/10/2003	Omeprazol	Mopral	10	6
572	30/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	1.8	3
573	31/10/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	6
574	01/11/2003	Espironolactona	Aldactone	2	4
575	01/11/2003	Omeprazol	Losec	2.6	3
576	01/11/2003	Espironolactona	Aldactone	1.5	6
577	01/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	2	10
578	01/11/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	15
579	01/11/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	6
580	04/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1	6
581	04/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	2
582	05/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	8
583	06/11/2003	Furosemida	Lasix tab.	2	5
584	06/11/2003	Omeprazol	Mopral	2.6	3
585	06/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	2
586	10/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	2
587	11/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	10
589	15/11/2003	Espironolactona	*Aldactone	1.5	3



ANEXO II

CONCEPTOS BÁSICOS.

(Artículo 221)¹⁴ **Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efectos terapéuticos, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

¹⁵**Fármaco:** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento ingrediente de un medicamento.

(Artículo 224)⁸ Los medicamentos se clasifican por su forma de preparación en :

Medicamentos Magistrales: Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.

Medicamentos Oficiales: Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

¹⁴ Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. (Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984). TÍTULO DECIMO SEGUNDO

¹⁵ Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993.



Especialidades farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

Adulterado¹⁶ (ARTICULO 206).- Se considera adulterado un producto cuando:

- I. Su naturaleza y composición no corresponda a aquéllas con que se etiquete, anuncie, expenda, suministre o cuando no corresponda a las especificaciones de su autorización, o
- II. Haya sufrido tratamiento que disimule su alteración, se encubran defectos en su proceso o en la calidad sanitaria de las materias primas utilizadas.

Contaminado (ARTICULO 207).- Se considera contaminado el producto o materia prima que contenga microorganismos, hormonas, bacteriostáticos, plaguicidas, partículas radioactivas, materia extraña, así como cualquier otra sustancia en cantidades que rebasen los límites permisibles establecidos por la Secretaría de Salud.

Alterado (ARTICULO 208).- Se considera alterado un producto o materia prima cuando, por la acción de cualquier causa, haya sufrido modificaciones en su composición intrínseca que:

Reduzcan su poder nutritivo o terapéutico;

- I. Lo conviertan en nocivo para la salud, o
- II. Modifiquen sus características, siempre que éstas tengan repercusión en la calidad sanitaria de los mismos.

Medicamento Citostático: Citotóxico, los medicamentos citostáticos incluyen una serie de sustancias de distinta naturaleza química, utilizados preferentemente, pero no exclusivamente, en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas. Los citostáticos, se pueden utilizar

Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. (Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984). TITULO CINCO SEGUNDO



como terapia única o asociados a otras medidas, como son cirugía, radioterapia, inmunoterapia u hormonoterapia. Un punto muy importante en estos medicamentos es su gran peligro toxicológico que puede afectar al manipulador, al enfermo y al medio, ya que están diseñados para originar la muerte celular, sin diferenciar entre células sanas y cancerosas. La mayoría de los citostáticos han demostrado propiedades mutagénicas, carcinogénicas, teratogénicas y embriotóxicas en modelos animales. Su toxicidad afecta particularmente a órganos y tejidos con alta capacidad de proliferación (piel, mucosas, tejido hematopoyético, gónadas, etc.). Si el medicamento citostático tiene propiedades inmunosupresoras, existe además, una susceptibilidad frente a agentes infecciosos.