

2 F  
2 ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

## "FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA"

FUNDAMENTOS TEORICOS QUE SUSTENTAN UN  
PROTOCOLO DE SELECCION DE MEDICAMENTOS  
ANTICONCEPTIVOS EN LA FARMACIA CLINICA.

### TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA LUISA GASCA LOPEZ

ASESORES: O.F.B. MARIA EUGENIA ROSALIA POSADA GALARZA.

O.F.B. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

259491



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
PRESENTE.

AT'N: ING. RAFAEL RODRIGUEZ CEBALLOS  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria"

"Fundamentos Teóricos que Sustentan un Protocolo de Selección de Medicamentos Anticonceptivos en la Farmacia Clínica"

que presenta la pasante: María Luisa Gasca López.  
con número de cuenta: 8454055-5 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 6 de Enero de 19 98

| MODULO:         | PROFESOR:                            | FIRMA:         |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|
| <u>1o. QFB.</u> | <u>Beatriz de J. Maya Monroy</u>     | <u>[Firma]</u> |
| <u>2o. QFB.</u> | <u>Ricardo Oropeza Cornejo</u>       | <u>[Firma]</u> |
| <u>3o. QFB.</u> | <u>Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u> | <u>[Firma]</u> |

DEP/VOBOSEM

# ***Agradecimientos***

*“El Señor protege a los que en él confían,  
todas sus promesas son dignas de confianza”*

*Proverbios 30, 5*

*A Dios:*

*Principio y fin de todos nosotros que me dió el ser,  
la inteligencia y la capacidad de amar. Y el Tesoro  
incalculable del Amor y Apoyo de mis Padres.*

*“En cierto modo, Dios se halla en la punta de mi pluma, de  
mi pincel, de mi aguja, de mi corazón y de mi pensamiento”.*

*Pierre Theilhard de Chardin*

*“Hijo mío, atiende la instrucción de tu padre  
y no abandones la enseñanza de tu madre,  
pues serán para ti un bello adorno: como  
un collar o una corona..*

*Proverbios 1, 8-9*

*A mis Padres María Luisa y Manuel:*

*Que siempre me han brindado su Amor, Cariño, Bondad, Ternura, Paciencia, Confianza  
y su Apoyo incondicional. Día con día nos han educado y enseñado con su buen ejemplo,  
a ser honestos, responsables, respetuosos, puntuales, trabajadores y a superarnos  
constantemente. Por la bella Familia que nos han regalado.*

*Este objetivo alcanzado lo he logrado gracias a ustedes. Con mi admiración y respeto.*

*Los Amo.*

*“El padre más feliz es aquel que sabe qué recordar del pasado,  
qué disfrutar del presente y qué planear para el futuro”.*

*Anónimo*

# *Agradecimientos*

*“Los ojos de una mujer alcanzan su expresión  
suprema en una mirada de ternura”*

*Amado Nervo*

*A Mi Hermana María del Rosario:*

*El gran cariño que nos une hace que siempre nos  
ayudemos mutuamente y veamos la vida con alegría  
y optimismo. Gracias a mi mamá y a tí por ser  
mis mejores amigas.*

*“Lo que hace disfrutable una relación  
son los intereses comunes; lo que la hace  
interesante son las pequeñas diferencias”.*

*Todd Ruthman*

*A mis Hermanos, Manuel, Salvador Enrique, Luis Manuel y Víctor Manuel:*

*Por enseñarme las alegrías y las tristezas de la convivencia familiar, la fuerza y el poder  
de la unión y la indestructibilidad del cariño que nos une.  
Gracias por su apoyo y cariño.*

*“La amistad figura entre los bienes mayores y más  
dulces que pueda poseer el hombre en este mundo”*

*Girolamo Savonarola*

*A mis Cuñadas, Rosalba y Norma*

*y*

*A mi Cuñado Gregorio José*

*Lo importante es sentir a una persona como amiga,  
y ustedes no sólo me han brindado su amistad y  
y apoyo, sino también su confianza.*

*Gracias.*

# ***Agradecimientos***

*“El amor conyugal es un estar siempre en camino, camino que nunca se acaba, camino que es aventura, siempre nueva, siempre capaz de enriquecernos.*

*Anónimo*

*A Mi Amado Esposo Luis:*

*Por tu amor, ternura, cariño, comprensión y apoyo que siempre me haz brindado, tanto en las situaciones difíciles como en los momentos de dicha y alegría. Por ser un hombre inteligente y que cada día se supera intelectualmente y como ser humano. Con todo el Amor y admiración que siento hacia ti.*

*“De todas las cosas bellas en el mundo, nada es tan hermoso como un niño cuando da algo. Con cualquier pequeñez que dé, el niño te da el mundo; te abre el mundo como si fuera un libro que nunca habías podido leer. Un niño tiene tan poco para dar, porque nunca sabe que te da todo”.*

*Margaret L. Runbeck*

*A mi Amada Hija Itzel:*

*Por enseñarme con su sonrisa, su ternura y su alegría que la vida se renueva constantemente y que siempre hay la esperanza de una vida más plena, inocente y feliz. Itzel que Dios siempre te cuide y te bendiga. Tú eres el mejor regalo que Dios me ha dado.*

# *Agradecimientos*

*“Compartir con un niño lo que alguna vez nos deleitó;  
ver que el deleite del niño se suma al nuestro, iese es felicidad!*

*J. B. Priestley*

*A Mis Sobrinos Héctor Manuel, Naitzj Eréndira, María del Rosario y Juan Manuel:*

*Porque al mirar sus rostros llenos de amor e inocencia me hacen  
recordar la felicidad de vivir y compartir con ellos sus alegrías  
y temores. Quisiera dejarles un mundo mejor, en el cual puedan  
desarrollar su capacidad e inteligencia.*

*En especial a mi sobrinita Chayito por ser una niña tierna, valiente e inteligente  
y que al verla cada día es como un rayo de sol que me impulsa a seguir adelante.*

*“Solamente una vida, vivida para los otros, vale la pena ser vivida“*

*Albert Einstein*

*A mis Maestros :*

*De la FES-CUNAM, en especial a mi Asesora Q.F.B. María Eugenia R. Posada  
Galarza, a la Q.F.B Beatriz de J. Maya Monroy, a el Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo,  
y a la Q.F.B Cecilia Hernández Barba, de quienes tuve la dicha de aprender de sus  
enseñanzas, por compartir conmigo lo que con esfuerzos, reunieron durante años, y con  
singular bondad e infinita pasión, gustaron de transmitir como una semilla para  
germinar en aquellos que eran tierra fértil para la sabiduría.*

# Í N D I C E

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>II. OBJETIVOS.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>III. GENERALIDADES .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3.1 Aspectos Generales para la Selección de Medicamentos .....</b>                               | <b>8</b>  |
| 3.1.1 ¿Por qué es Necesaria la Selección de Medicamentos? .....                                     | 8         |
| 3.1.2 Guía para la Selección de Medicamentos .....  | 9         |
| 3.1.3 Responsabilidad de la Selección de Medicamentos .....   | 10        |
| 3.1.4 Aspectos del Medicamento que Inciden en su Selección.....                                     | 13        |
| 3.1.5 Aspectos de Salud y Población .....   | 15        |
| 3.1.6 Recursos Financieros.....   | 15        |
| 3.1.7 Métodos para la Selección de Medicamentos .....   | 16        |
| 3.1.8 Recursos de Información para la Selección de Medicamentos .....                               | 18        |
| <b>IV. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.....</b>   | <b>19</b> |
| 4.1 Definición .....  | 20        |
| 4.2 Factores que Afectan la Biodisponibilidad de los Fármacos .....                                 | 21        |
| 4.3 Formulación del Medicamento .....   | 23        |
| 4.4 Factores Fisiológicos y de Otro Tipo que Afectan la Biodisponibilidad .....                     | 23        |
| 4.5 Características de Fármacos con Mayor Potencial de Tener Problemas de<br>Biodisponibilidad..... | 24        |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.6 Determinación Experimental de Biodisponibilidad a Partir de la Respuesta</b>  |           |
| <b>Terapéutica .....</b>   | <b>26</b> |
| 4.6.1 Tipos de Estudio .....   | 26        |
| 4.6.2 Estudios de Niveles Sanguíneos.....  | 26        |
| 4.6.3 Estudios de Excreción Urinaria.....  | 31        |
| 4.6.4 Ensayo de Otros Materiales Biológicos.....                                     | 33        |
| 4.6.5 Evaluación de la Biodisponibilidad a Partir de la Respuesta Farmacológica..... | 34        |
| 4.6.6 Evaluación de la Biodisponibilidad a Partir de la Respuesta Terapéutica .....  | 35        |
| 4.6.7 Otros Enfoques Experimentales .....  | 35        |

## **V. REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS..... 37**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5.1 Introducción.....</b>   | <b>38</b> |
| 5.1.1 Definiciones .....   | 38        |
| 5.1.2 Incidencia.....  | 39        |
| 5.1.3 Clases de Fármacos .....   | 40        |
| <b>5.2 Factores que Predisponen la Aparición de Reacciones Adversas.....</b> | <b>40</b> |
| 5.2.1 Factores Relacionados al Fármaco .....                                 | 41        |
| 5.2.2 Dosis .....  | 41        |
| 5.2.3 Formulación del Medicamento.....                                       | 41        |
| 5.2.4 Propiedades Físicoquímicas .....                                       | 42        |
| 5.2.5 Rutas y Velocidad de Administración .....                              | 44        |
| <b>5.3 Factores Relacionados al Paciente.....</b>                            | <b>44</b> |
| 5.3.1 Edad-Geriatria.....  | 44        |
| 5.3.2 Edad-Pediatria.....  | 47        |
| 5.3.3 Embarazo.....  | 50        |
| 5.3.4 Enfermedades Concomitantes.....  | 50        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.3.5 Factores Genéticos .....   | 54        |
| 5.3.6 Sexo.....  | 56        |
| 5.3.7 Nutrición.....   | 56        |
| <b>5.4 Factores Extrínsecos.....</b>                                       | <b>57</b> |
| 5.4.1 Temperatura Ambiente.....  | 57        |
| 5.4.2 Terapia con Varios Fármacos .....                                    | 58        |
| <b>VI. EVALUACIÓN CLÍNICA DE FÁRMACOS .....</b>                            | <b>59</b> |
| 6.1 Introducción.....  | 60        |
| 6.2 Pasos del Desarrollo Clínico de un Fármaco .....                       | 60        |
| 6.2.1 Fase I.....  | 61        |
| 6.2.2 Fase II.....   | 62        |
| 6.2.3 Fase III .....   | 63        |
| 6.2.4 Fase IV .....  | 64        |
| <b>VII. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS .....</b>                              | <b>66</b> |
| 7.1 Generalidades.....   | 67        |
| 7.2 Definiciones .....   | 68        |
| 7.3 Estudios de Estabilidad Acelerada .....                                | 70        |
| 7.4 Estudios de Estabilidad a Largo Plazo.....                             | 72        |
| 7.5 Estudios de Anaquel .....  | 72        |
| 7.6 Reportes de Estudio de Estabilidad de Medicamentos.....                | 72        |
| 7.6.1 Información General del Medicamento .....                            | 72        |
| 7.6.2 Información General, Especificaciones y Métodos Analíticos.....      | 73        |
| 7.6.3 Protocolo del Estudio.....   | 73        |
| 7.6.4 Análisis de Datos y Conclusiones de los Estudios de Estabilidad..... | 73        |

## VIII. CONCEPTOS GENERALES DE LOS ANTICONCEPTIVOS.. 75

|  |           |
|--|-----------|
| <b>8.1 Fisiología del Aparato Reproductor Femenino.....</b>            | <b>76</b> |
| 8.1.1 Fase Folicular (Menstrual y Proliferativa) .....                 | 77        |
| 8.1.2 Ovulación.....   | 78        |
| 8.1.3 Fase Luteal o Secretoria .....                                   | 79        |
| <b>8.2 Aspectos Farmacológicos de los Anticonceptivos.....</b>         | <b>81</b> |
| 8.2.1 Generalidades de Efectividad Comparativa .....                   | 81        |
| 8.2.2 Métodos Hormonales de Anticoncepción.....                        | 81        |
| 8.2.2.1 Composición y Formulación .....                                | 83        |
| 8.2.2.2 Componentes de los Anticonceptivos Orales.....                 | 84        |
| <b>8.3 Efectividad, Reacciones Adversas y Contraindicaciones .....</b> | <b>85</b> |
| 8.3.1 Efectividad .....  | 85        |
| 8.3.2 Reacciones Adversas y Contraindicaciones .....                   | 86        |
| <b>8.4 Interacciones Medicamentosas .....</b>                          | <b>90</b> |
| <b>8.5 Elección de un Medicamento Anticonceptivo Oral.....</b>         | <b>91</b> |
| 8.5.1 Las “Minipildoras” de Progestágeno Sólo .....                    | 94        |
| 8.5.2 Anticonceptivos Postcoitales “Para la Mañana Siguiete” .....     | 94        |
| <b>8.6 Otras Formas de Anticoncepción .....</b>                        | <b>95</b> |
| 8.6.1 Progestinas Parenterales .....                                   | 95        |
| 8.6.2 Progestinas de Implantación Subcutánea.....                      | 95        |
| 8.6.3 Abstinencia Periódica .....                                      | 96        |
| 8.6.4 Técnicas de Barrera y Espermatocidas.....                        | 96        |
| 8.6.5 Dispositivos Intrauterinos.....                                  | 98        |

## **IX. DESARROLLO Y ESTRUCTURACIÓN DEL PROTOCOLO..... 99**

### **9. PROTOCOLO DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS**

#### **ANTICONCEPTIVOS..... 100**

#### **9.1 Generalidades..... 100**

#### **9.2 Protocolo..... 101**

##### **9.2.1 Obtención de Información ..... 101**

##### **9.2.2 Determinación y Cuantificación de Criterios de Selección..... 101**

###### **9.2.2.1 Biodisponibilidad y Farmacocinética ..... 102**

###### **9.2.2.2 Efectividad ..... 103**

###### **9.2.2.3 Inocuidad ..... 102**

###### **9.2.2.4 Estabilidad..... 104**

###### **9.2.2.5 Costo ..... 104**

##### **9.2.3 Aplicación de los Criterios de Selección ..... 105**

###### **9.2.3.1 Elaborar Tabla para Resumir la Información Obtenida ..... 105**

###### **9.2.3.2 Asignación de Valores Cuantitativos..... 105**

##### **9.2.4 Análisis y Discusión de Resultados ..... 105**

##### **9.2.5 Decisión y Conclusiones ..... 105**

#### **9.3 Aplicación del Protocolo a Anticonceptivos Orales ..... 106**

##### **9.3.1 Fase 1..... 106**

##### **9.3.2 Fase 2..... 109**

##### **9.3.3 Aplicación de los criterios de Selección. .... 109**

|  |            |
|--|------------|
| <b>9.4 Aplicación del Protocolo a Anticonceptivos Inyectables.....</b> | <b>111</b> |
|--|------------|

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| <b>9.4.1 Modificaciones.....</b> | <b>111</b> |
|----------------------------------|------------|

|   |            |
|---|------------|
| <b>9.4.1.1 Biodisponibilidad y Farmacocinética.....</b> | <b>111</b> |
|---|------------|

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| <b>9.4.1.2 Efectividad.....</b> | <b>112</b> |
|---------------------------------|------------|

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| <b>9.4.1.3 Inocuidad.....</b> | <b>112</b> |
|-------------------------------|------------|

|  |            |
|--|------------|
| <b>9.4.1.4 Estabilidad y Costos.....</b> | <b>112</b> |
|--|------------|

|   |            |
|---|------------|
| <b>9.4.2 Aplicación del Protocolo Modificado a Anticonceptivos Inyectables.....</b> | <b>113</b> |
|---|------------|

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| <b>X. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b> | <b>116</b> |
|---------------------------------------|------------|

|   |            |
|---|------------|
| <b>10.1 Selección de Medicamentos Anticonceptivos Orales.....</b> | <b>117</b> |
|---|------------|

|  |            |
|--|------------|
| <b>10.2 Selección de Medicamentos Anticonceptivos Inyectables.....</b> | <b>118</b> |
|--|------------|

|  |            |
|--|------------|
| <b>10.3 Sobre el Protocolo de Selección.....</b> | <b>120</b> |
|--|------------|

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| <b>XI. CONCLUSIONES.....</b> | <b>121</b> |
|------------------------------|------------|

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| <b>XII. BIBLIOGRAFÍA.....</b> | <b>123</b> |
|-------------------------------|------------|

# Í N D I C E D E T A B L A S

| Número | Nombre  | Página |
|--------|---|--------|
| I      | Tabla de Selección Evaluativa.....  | 17     |
| II     | La Disposición y Evaluación de Formas Farmacéuticas de Administración Oral.....   | 22     |
| III    | Tipos de Reacciones Adversas.....   | 39     |
| IV     | Factores que Afectan la Disposición de Fármacos en Ancianos.....  | 46     |
| V      | Condiciones Asociadas con Hipoalbuminemia.....  | 52     |
| VI     | Influencia de las Enfermedades en las Reacciones Adversas a Fármacos...   | 53     |
| VII    | Factores Genéticos y Respuestas Alteradas a Fármacos.....   | 55     |
| VIII   | Condiciones de Almacenamiento para Estudios de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Nuevos.....               | 71     |
| IX     | Condiciones de Almacenamiento para Estudios de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Conocidos.....            | 71     |
| X      | Resultados del Uso de Anticonceptivos en Estados Unidos, Durante el Primer Año de Uso y Tasas de Continuación de Métodos..... | 82     |
| XI     | Efectos Farmacológicos de los Progestágenos Utilizados en Anticonceptivos Hormonales.....                                     | 84     |
| XII    | Efectos Secundarios Benéficos de los Anticonceptivos Orales Hormonales.....   | 86     |
| XIII   | Posibles Contraindicaciones del Uso de Anticonceptivos Orales Combinados (ACOs).....  | 89     |
| XIV    | Relación de los Efectos Secundarios con el Contenido Hormonal.....  | 92     |
| XV     | Síntomas de Naturaleza Seria o Potencialmente Seria.....  | 93     |
| XVI    | Fármacos que Pueden Reducir la Eficacia de los Anticonceptivos Orales...  | 93     |
| XVII   | Contraindicaciones a los Métodos Anticonceptivos No Hormonales.....   | 97     |

## *Í N D I C E   D E   T A B L A S   (cont.)*

| <b>Número</b> | <b>Nombre</b>   | <b>Página</b> |
|---------------|---|---------------|
| <b>XVIII</b>  | Datos Generales de Anticonceptivos Orales Comercializados en México...  | 107           |
| <b>XIX</b>    | Datos Farmacocinéticos y de Biodisponibilidad de las Formulaciones de Anticonceptivos Orales Utilizados en México.....      | 108           |
| <b>XX</b>     | Resumen de la Puntuación para la Selección de Anticonceptivos Orales Comercializados en México.....                         | 110           |
| <b>XXI</b>    | Datos Generales de Anticonceptivos Inyectables Comercializados en México.....   | 113           |
| <b>XXII</b>   | Datos Farmacocinéticos y de Biodisponibilidad de las Formulaciones de Anticonceptivos Inyectables Utilizados en México..... | 114           |
| <b>XXIII</b>  | Resumen de la Puntuación para la Selección de Anticonceptivos Inyectables Comercializados en México.....                    | 115           |

# **INTRODUCCIÓN**



# I. INTRODUCCIÓN

La Selección de Medicamentos es la elección del mejor medicamento para curar, mejorar y/o controlar los síntomas de una determinada patología, basándose en su efecto terapéutico, estabilidad, calidad, distribución dentro del organismo (farmacocinética y farmacodinamia), inocuidad, características de almacenamiento y en su costo.

Los Farmacéuticos Clínicos que ejercen en esta década de los '90s están encarando mayores retos que en cualquier otra época de la historia de su profesión; uno de los aspectos que constituyen un gran reto es precisamente el de la Selección de Medicamentos<sup>1</sup>. En Estados Unidos el gobierno está preocupado de que el costo de los servicios de salud se ha incrementado a velocidad acelerada, excediendo incluso la velocidad de la inflación si se compara con otros aspectos de la economía y se puede acercar al 15 % del Producto Nacional Bruto al final de esta década.

Esta situación en distinto grado también está ocurriendo en México, donde existe una crisis en el flujo de efectivo dentro de las instituciones de salud gubernamentales, al grado de que el IMSS podría carecer de recursos para pagar las pensiones de las personas que se jubilaran en este año y los venideros.

Los Farmacéuticos que trabajan en una amplia variedad de instalaciones médicas tanto del gobierno como privadas muchas veces están atrapados entre dos fuegos; por un lado, los médicos que muchas veces quieren experimentar con nuevas sustancias ofrecidas por los representantes médicos de las empresas farmacéuticas, y por el otro, son muchas veces víctimas de un sistema que les requiere dispensar el medicamento más barato disponible, o establecer formularios en hospitales solamente en base al costo<sup>1</sup>. Por lo tanto los Farmacéuticos que participan en el proceso de selección de fármacos y medicamentos, independientemente de donde practiquen necesitan tener conocimientos de todos y cada uno de los aspectos que intervienen en el proceso<sup>2,3</sup>.

### Perspectiva histórica

En Estados Unidos al comienzo de la década de los '60s los farmacéuticos que practicaban en hospitales establecieron formularios (listas de medicamentos aceptables) a través de la autoridad de un Comité de Farmacia y Terapia (P and T Comitee)<sup>4</sup>. El propósito de los formularios era promover fármacos y medicamentos considerados como más útiles en el cuidado del paciente; sólo éstos podían obtenerse rutinariamente de la farmacia. Así el sistema de formularios se vuelve una herramienta importante para asegurar la calidad de los medicamentos y controlar el costo; el sistema generalmente habla del suministro, prescripción, dispensación y administración de medicamentos bajo nombres genéricos o comerciales en instancias donde los fármacos tienen ambos nombres.

### Selección de Medicamentos Anticonceptivos

Fácilmente se ve que la selección adecuada de medicamentos es aún más importante cuando se refiere a fármacos que tengan un manejo muy delicado debido a que pueden tener una o más características:

- a) Dosis muy baja
- b) Índice Terapéutico estrecho (alta potencia).
- c) Efectos adversos marcados, molestos y/o peligrosos para los pacientes.
- d) Profusión de marcas y activos de los cuales no siempre se tienen datos de Biodisponibilidad que aseguren equivalencia terapéutica.

Entre las categorías farmacológicas que comparten estas características se encuentran:

- Fármacos psiquiátricos
- Antihipertensivos
- Cardiovasculares
- Anticonvulsivantes
- Broncodilatadores
- Anticoagulantes orales
- Anticonceptivos orales

En este trabajo se realizará el Desarrollo de un Protocolo que permita hacer una Selección consciente de los diversos tipos de Medicamentos Anticonceptivos utilizados en el mercado. Para ello se van a revisar conceptos de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, evaluación clínica (efectividad) y de seguridad, inocuidad, estabilidad, almacenamiento, costo del tratamiento, disponibilidad local y facilidad de administración. También se tratarán los aspectos generales de la Farmacología de los Anticonceptivos, y finalmente se establecerá un protocolo que permita al Farmacéutico Clínico elegir las mejores opciones que estén disponibles en su área.

Al final del trabajo se establecerán conclusiones sobre la utilidad del protocolo desarrollado.

# OBJETIVO

## *II. O B J E T I V O*

**Desarrollar un Protocolo de Selección de Medicamentos Anticonceptivos que pueda aplicarse en la Farmacia Clínica, especialmente en Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, realizado sobre bases Farmacéuticas, Económicas y Terapéuticas.**

# **GENERALIDADES**

# III. GENERALIDADES

## 3.1 ASPECTOS GENERALES PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

### 3.1.1 *¿Por qué es necesaria la Selección de Medicamentos?*

Además de lo que ya se ha mencionado en la Introducción, se pueden definir los siguientes puntos:

- 1) Existe un gran número de medicamentos disponibles, con gran variedad de índices y respuestas terapéuticas.
- 2) Lo anterior dificulta que los profesionales de la Salud estén informados en su totalidad de los medicamentos actualmente disponibles.
- 3) El 70 % de los productos actualmente disponibles son duplicativos, es decir, productos elaborados por distintos laboratorios que tienen el mismo principio activo (también llamados equivalentes terapéuticos<sup>1</sup>); por ejemplo, existen en el mercado nacional mexicano 9 presentaciones en cápsulas de ampicilina de 9 laboratorios distintos<sup>5</sup>.
- 4) Algunas alternativas terapéuticas no ofrecen ventajas claras sobre otras.
- 5) No siempre se dispone de información completa sobre efectividad y toxicidad de fármacos nuevos, debido a que, al principio de su utilización los médicos no han tenido tiempo de reportar los efectos adversos que presentan sus pacientes durante el uso continuo (etapa Clínica de Farmacovigilancia).
- 6) Favorece tratamientos desiguales de las enfermedades aún dentro de un mismo sistema

### 3.1.2 Guía para la Selección de Medicamentos

Existen algunos criterios generales que pueden ayudar a hacer una buena selección y que tienen que ver con los aspectos que ya hemos mencionado anteriormente. Algunos de esos criterios o pautas son los siguientes:

1) Seleccionar medicamentos que tengan una eficacia comprobada y un riesgo aceptable. Para esto se requiere tener la mayor cantidad disponible de información sobre seguridad, efectividad e inocuidad de cada medicamento candidato.

2) Seleccionar el número mínimo de medicamentos requeridos para tratar las enfermedades predominantes en la zona. En especial, evitar la duplicación innecesaria y las similitudes estrechas en medicamentos o formas farmacéuticas. A su vez, esto sólo será posible si se conoce el tipo de población en la zona (distribución de edad y tipo de actividades de los pobladores, ya que esto tiene influencia sobre las enfermedades endémicas o más comunes, así como el clima imperante en la región.

3) Seleccionar productos farmacéuticos para los cuales se hallan establecido normas adecuadas de calidad. Generalmente esas normas están contenidas en los compendios nacionales e internacionales del tipo de: la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FNEUM), la USP o la Farmacopea Europea. Conocer las normas de calidad de los fabricantes es algo más difícil, mas sin embargo algunos laboratorios pueden dar tal información.

4) Comparar y evaluar los medicamentos que tienen efectividad conocida con los de introducción reciente, tomando en cuenta que para estos últimos no siempre se ha generado la información suficiente para conocer todos los efectos adversos que son susceptibles de provocar. Sin embargo, la mayoría de los fármacos nuevos tienen ventajas terapéuticas sobre los antiguos, puesto que estos últimos son los patrones de comparación, en acción farmacológica, sobre los primeros, y actualmente los laboratorios farmacéuticos no invierten en una nueva molécula a menos que esta tenga ventajas competitivas sobre las actuales.



5) Deben investigarse y evaluarse a fondo las contraindicaciones, advertencias y efectos adversos a fin de obtener el índice de beneficio/riesgo del producto, tomando en cuenta que para medicamentos nuevos esa información no siempre está disponible.

6) Incluir productos de combinación (polifármacos) sólo cuando ofrecen ventajas farmacológicas y/o terapéuticas con respecto a la administración de cada componente por separado.

7) Ante diversas alternativas disponibles, incluir la alternativa de preferencia para el personal médico de la institución. Esto se debe a que el personal tiene más experiencia con esos medicamentos.

8) Evaluar el impacto administrativo y de costos de los productos seleccionados en términos tales como la facilidad de compra, almacenamiento, distribución y unidades de dosificación requerida promedio por unidad de tiempo (dosis/mes, por ejemplo).

### **3.1.3 Responsabilidad de la Selección de Medicamentos**

La Selección de Medicamentos es una responsabilidad compartida por todo el equipo de salud. A nivel de los centros asistenciales y hospitalarios donde se implanten Comités de Farmacia y Terapia, como se había mencionado anteriormente<sup>1</sup> una de las responsabilidades de tales Comités es la preparación de formularios de medicamentos. Estos comités por fuerza deberán estar constituidos por representantes de todos los profesionistas que existen en el equipo de salud del centro asistencial. Se han publicado<sup>4</sup> guías selectas para la preparación de un sistema de formularios, las cuales mencionamos a continuación:

1) El equipo de salud debe adoptar políticas y procedimientos escritos que gobiernen el sistema, desarrolladas por el Comité; estas políticas deben proporcionar una guía en la evaluación o aprobación, selección, procuración, almacenamiento, distribución, seguridad en el uso y otras

cuestiones relacionadas a medicamentos y que se deben publicar en medios al alcance de todo el personal.

2) Los fármacos deben ser incluidos en el formulario usando sus nombres genéricos, a pesar de que los nombres comerciales sean de uso común en la institución. Se debe alentar al personal que prescribe medicamentos a usar los nombres genéricos.

3) Limitar el número de fármacos y medicamentos disponibles rutinariamente en la farmacia puede mejorar el cuidado a los pacientes y rendir beneficios financieros. Estos beneficios pueden incrementarse a través del uso de *equivalentes genéricos* (medicamentos considerados idénticos con respecto a sus componentes activos, por ejemplo, dos marcas de cápsulas de clorhidrato de tetraciclina) y *equivalentes terapéuticos* (medicamentos que difieren en composición o en su principio activo que tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy similares, como dos distintos antiácidos). El Comité debe establecer políticas y procedimientos que gobiernen el dispensado de genéricos y equivalentes terapéuticos y genéricos; tales políticas deben incluir los siguientes puntos:

- El farmacéutico es responsable de seleccionar de los equivalentes genéricos disponibles aquellos que se puedan usar para surtir una prescripción del médico que solicite un producto farmacéutico en particular.

- El personal que prescribe tiene la opción de especificar la marca o proveedor del fármaco que indica en la prescripción; la decisión de hacerlo debe descansar en consideraciones farmacológicas o terapéuticas (o en ambas) relativas al paciente en particular.

- El Comité es responsable de determinar aquellos productos (si los hay) que deban considerarse como equivalentes terapéuticos. Se deben delinear claramente las condiciones y procedimientos para dispensar una alternativa terapéutica en lugar del medicamento prescrito.

- Se deben hacer provisiones en el caso de que sea justificable usar fármacos y medicamentos no incluidos en el formulario por el personal médico.

- El farmacéutico debe ser responsable de las especificaciones y de la calidad, cantidad y fuente de suministro de todos los fármacos, productos químicos y biológicos y preparaciones farmacéuticas utilizados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Cuando sea aplicable, tales productos deberán cumplir las especificaciones compendiales de las farmacopeas.

A nivel nacional o regional, la responsabilidad de la regulación de la selección de medicamentos en los servicios de seguridad social compete a los Ministerios de Salud, y, en el caso de México, a la Secretaría de Salud, la cual realiza esta función por la definición del Cuadro Básico de Medicamentos, el cual se actualiza periódicamente buscando incluir los nuevos desarrollos de la Terapéutica, una vez que se considera que la información sobre los nuevos fármacos es suficiente.

A nivel internacional, la responsabilidad se sitúa sobre la Organización Mundial de la Salud, la cual está realizando el Programa de Acción Sobre Medicamentos Esenciales, que busca determinar las pautas para una mejor selección de los medicamentos.

### 3.1.4 Aspectos del Medicamento que Inciden en su Selección

Entre estos aspectos se pueden citar lo siguiente:

a) **Eficacia.** Puede definirse como la capacidad de un fármaco para aliviar una enfermedad o síntoma. Los miembros de una determinada categoría terapéutica pueden variar en eficacia, y es necesario seleccionar aquellos que sean los mejores.

b) **Inocuidad.** En general se refiere a la carencia de efectos indeseables. Ningún fármaco está exento de tales efectos, pero algunos los tienen en mayor grado que otros. Es por ello que tiene que revisarse este aspecto tan importante de los medicamentos cuando deba elegirse un grupo de estos.

c) **Calidad.** Se refiere a la adhesión a especificaciones de un medicamento o fármaco. En fármacos, tales especificaciones regulan las cantidades de impurezas presentes, o la serie de aspectos fisicoquímicos que se deben cumplir para que el fármaco ejerza su función. Diversos fabricantes producen el mismo fármaco por medio de diversos procesos, que a su vez pueden generar distintos subproductos o impurezas que deben eliminarse; no todos los fabricantes tienen procesos de purificación adecuados. Además algunas propiedades dependen del proceso de obtención

Cuando se habla de medicamentos, en esencia se manejan las mismas consideraciones. Entre equivalentes genéricos las formulaciones pueden variar en su contenido de excipientes; muchos excipientes pueden favorecer la liberación del principio activo, y otros tener un efecto contrario. Algunos fabricantes se adhieren a las especificaciones de los compendios nacionales o internacionales, mientras que otros sólo cumplen algunas de ellas. Por lo tanto, en la selección de un medicamento hay que tomar en cuenta el aspecto de la calidad.

d) **Estabilidad.** Se define como la propiedad de un fármaco o medicamento de conservar sus propiedades físicas, químicas, organolépticas, farmacológicas y terapéuticas en un intervalo de tiempo razonable<sup>6</sup>. Los fármacos tienen una estabilidad intrínseca que es dependiente del medio en que se encuentra: temperatura, humedad, pH y fuerza iónica (si está en solución) y puede interactuar con otras sustancias cuando es parte de una mezcla (como lo es un medicamento).

No todos los medicamentos que tienen el mismo fármaco tienen la misma estabilidad; por un lado se encuentran las interacciones fármaco-excipiente que pueden disminuir la estabilidad o afectar algunas especificaciones del medicamento tales como la prueba de disolución (en tabletas). Por otra parte, la fuente de suministro del fármaco, tiempo transcurrido desde su fabricación, vía de síntesis, etc. Son variables que también afectan la estabilidad del medicamento, aunque en menor grado. Finalmente, el tipo de empaque (blister de PVC/Aluminio vs tira de Aluminio o Frasco de vidrio vs frasco de plástico) también tienen una gran importancia en la estabilidad.

e) **Almacenamiento.** Dependiendo de la capacidad existente en el almacén del hospital, algunos medicamentos serán más fáciles de conservar que otros. Este criterio es menos importante que el resto.

f) **Disponibilidad.** No en todas las áreas existe la misma disponibilidad de ciertos medicamentos. Esto es función del número de laboratorios que producen el medicamento o sus equivalentes genéricos, de su capacidad de fabricación, de sus vías de distribución y de la cercanía al sitio del hospital. El personal que selecciona deberá tomar esto en cuenta al elegir la lista de medicamentos; en general sería recomendable utilizar fuentes nacionales y no medicamentos importados.

g) **Riesgo.** El riesgo de utilizar determinado medicamento depende de sus efectos adversos y de la información disponible sobre sus propiedades farmacológicas.

### **3.1.5 Aspectos de Salud y Población**

Un criterio importante en la Selección de Medicamentos es la consideración de la población a la cual sirve el hospital. Los hábitos de la población, el clima del lugar, y los recursos naturales generalmente condicionan las ocupaciones predominantes, y por ende, las enfermedades ocupacionales más comunes. Por ejemplo, en poblaciones mineras era muy común que los hombres sufrieran de síncosis por respirar aire lleno de polvo.

Por otra parte, también es importante conocer la distribución de población. La gente mayor de 50 años tiene problemas de salud muy distintos a los niños y adolescentes. La distribución de la riqueza también influye en el perfil de enfermedades de la región. Ya que algunas se desarrollan más en medios pobres e insalubres donde no es posible tener una limpieza adecuada, por ejemplo (salmonelosis y tifo).

En suma, será muy acertado hacer un estudio de tipo demográfico y de morbilidad para poder elegir el perfil de medicamentos más adecuado y realizar un formulario apto para el hospital del que se trata.

### **3.1.6 Recursos Financieros**

Es importante que un Comité de Selección de Medicamentos tenga un presupuesto asignado que sea suficiente para llevar a cabo los estudios necesarios. Para ello se requiere estructurar bien las funciones del Comité y dejar bien claro que su función no terminaría con la selección en sí, sino que también entra en sus funciones el educar a todo el equipo de salud en las decisiones tomadas y en las razones de estas, así como el estudiar los reportes de retroalimentación para así revisar o reafirmar las decisiones tomadas.

Algunas acciones que apoyan la Selección de Medicamentos y que requieren de apoyo económico son las siguientes:

- 1) Realización de estudios de consumo y revisión de la utilización de medicamentos.
- 2) Establecimiento de medidas de control en el uso de los medicamentos:
  - Control de la duración de los tratamientos
  - Apoyo bacteriológico para la prescripción de ciertos medicamentos (como los antibióticos).
- 3) Realizar actividades educativas de actualización para los profesionales de la salud que participan en la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos.

### 3.1.7 Métodos para la Selección de Medicamentos

Una vez que se entra en todas las consideraciones anteriores, se llega al trabajo básico de la selección en sí. Para esto es necesario conocer los diversos métodos por los cuales se puede llegar a hacer una decisión.

a) *Métodos Cualitativos*. Son aquellos donde las decisiones se realizan basadas en la experiencia del personal y en los antecedentes que son posibles de encontrar en las publicaciones especializadas. Específicamente los datos que se requieren para hacer la decisión son informaciones de:

- Eficacia
- Seguridad
- Biodisponibilidad
- Farmacocinética
- etc.

b) *Métodos Cuantitativos*. Se refieren a aquellos aspectos del medicamento que son susceptibles de medirse, siendo uno de los más importantes el costo. Los valores que se utilizan más comúnmente son:

- Costo básico del tratamiento
- Estudios costo/efectividad basados en técnicas de análisis de decisiones.

Uno de los métodos más comunes del análisis de decisiones consiste en determinar, mediante una lluvia de ideas entre el personal del Comité de Selección, todos los factores que se consideren como los más importantes para hacer la decisión (es decir, aquellos aspectos que los medicamentos seleccionados deberán cumplir en mayor o menor grado). El segundo paso es ordenarlos por grado de importancia, y finalmente el tercer paso sería asignar valores numéricos a cada aspecto. Por ejemplo, si quisiéramos elegir uno o dos fármacos bloqueadores de calcio que puedan utilizarse como agentes Antihipertensivos, un probable sistema de selección evaluativo sería el siguiente:

**TABLA I**  
**TABLA DE SELECCIÓN EVALUATIVA**

| ASPECTO   | PUNTOS    |
|---|-----------|
| 1.- Efectividad                                 | 5         |
| 2.- Compatibilidad con agentes cardiovasculares | 5         |
| 3.- Forma farmacéutica de fácil administración  | 4         |
| 4.- Mínimos efectos adversos                    | 4         |
| 5.- Largo intervalo entre dosis                 | 4         |
| 6.- Fácil adquisición por el hospital           | 3         |
| 7.- Bajo costo                                  | 3         |
| 8.- Almacenamiento                              | 2         |
| <b>TOTAL</b>                                    | <b>30</b> |

Una vez que se tiene la tabla de puntuación, se revisa cada fármaco de manera individual y se le aplica una puntuación por cada aspecto; al final se suman los puntos y se seleccionan los fármacos con mayor puntuación.



### 3.1.8 Recursos de Información para la Selección de Medicamentos

Gran parte de la información necesaria para establecer criterios de selección debe obtenerse de fuentes autorizadas. Las primeras que se consultan son los compendios y fuentes de referencia tales como las Farmacopeas, los tratados de Farmacología (como *Martindale: The Extra Pharmacopoeia 30ª Edition (1993)*, las obras de Litter, Goodman & Gilman) y otros.

Inmediatamente agotados estos recursos, se utilizan las fuentes más recientes: las revistas. Muchas veces sólo se encontrará información de los fármacos nuevos en las revistas o en búsquedas en *Internet* o en otras fuentes computarizadas. Algunas de las revistas útiles en estos aspectos son: *Carta Médica*, *Drugs* o *American Journal of Hospital Pharmacy*. Otras revistas que pueden mencionarse son *The Lancet*, *AMA*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* y otras más que sería largo mencionar.

# **BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**

## ***IV. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA***

### **4.1 DEFINICIÓN**

La FDA define *Biodisponibilidad* como “la velocidad y extensión a la cual el fármaco o ingrediente activo es absorbido a partir de un medicamento y se vuelve disponible en el sitio de acción”<sup>7</sup> Como en la práctica es raro que se puedan determinar tales concentraciones en el sitio de acción, (por ejemplo, en el sitio de un receptor) la biodisponibilidad se define más comúnmente como “la velocidad y extensión a la cual el fármaco activo se absorbe a partir de un medicamento y se vuelve disponible en la circulación sistémica”. Generalmente la biodisponibilidad se refiere a la absorción de un fármaco del tracto gastrointestinal después de la administración oral de un medicamento. La forma de dosificación puede ser cualquier tipo de producto, incluyendo una solución, suspensión, tableta, cápsula, polvo o elixir. La Biodisponibilidad también se puede referir a otros tipos de formas de dosificación tales como inyecciones intramusculares, ungüentos y otras preparaciones tópicas, parches transdérmicos e implantes, que también requieren un paso de absorción antes de alcanzar la circulación sistémica. La única ruta de administración que siempre debe resultar en una biodisponibilidad del 100 % es una inyección intravenosa, en la cual la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica es igual a la dosis total administrada.

El término *Biodisponibilidad Relativa* se refiere a una comparación de dos o más formulaciones en términos de su velocidad y extensión de absorción relativas. Si una inyección intravenosa es empleada como la dosis de referencia, se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de la formulación de prueba. Dos formas de dosificación que no difieren significativamente de su velocidad y extensión de absorción se dice que son *bioequivalentes*.

En general, las evaluaciones de bioequivalencia involucran comparaciones de medicamentos que son equivalentes farmacéuticos; tales medicamentos se definen como “medicamentos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo, por ejemplo, la misma sal o éster del mismo fármaco, en idénticas formas de dosificación, pero no necesariamente

que contengan los mismos ingredientes inactivos, y que cumplan los mismos estándares compendiales u otros aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza así como uniformidad de contenido, tiempos de desintegración y/o velocidades de disolución”<sup>1</sup>. Las determinaciones de bioequivalencia también se pueden realizar para *alternativas farmacéuticas*, definidas como “medicamentos que contienen el mismo fármaco o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad dentro de la forma de dosificación o como la misma sal o éster. Cada uno de estos medicamentos cumple individualmente estándares ya sea idénticos o sus propios estándares respectivos de identidad, potencia, calidad y pureza así como uniformidad de contenido, tiempos de desintegración y/o velocidades de disolución”<sup>1</sup>. En algunas instancias, dos alternativas farmacéuticas exhiben una biodisponibilidad marcadamente diferente, como por ejemplo un elixir que se absorbe rápidamente contra una cápsula cuya absorción es más lenta. En otros casos, dos formas de dosificación distintas (por ejemplo, tabletas vs cápsulas) pueden o no exhibir una biodisponibilidad muy similar.

#### **4.2 FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS**

Muchos estudios ilustran que las diferencias en procesos de manufactura, así como la composición de la formulación, pueden afectar la biodisponibilidad de un medicamento. Además, la biodisponibilidad también puede estar influenciada por la fisiología del paciente y otros factores, tales como el contenido del tracto gastrointestinal.

Un factor mayor que determina la biodisponibilidad de un medicamento de administración oral es la velocidad de disolución del fármaco. Un fármaco debe estar en solución para ser absorbido del tracto gastrointestinal; los pasos involucrados en la absorción ya sea del estómago o el intestino se ilustran en la Tabla II, junto con enfoques experimentales que pueden usarse para caracterizar cada proceso. Incluso si el fármaco se administra como una solución, se puede requerir algún proceso de disolución en el caso de que el fármaco precipite como resultado de una baja solubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.

**TABLA II**

**La Disposición y Evaluación de Formas Farmacéuticas de Administración Oral.**

| I. Disposición del Fármaco  | II. Evaluación in vivo/in vitro  |
|---|--|
| A. La forma farmacéutica alcanza estómago/intestino   |  |
| B. La FF se desintegra en partículas pequeñas   | B. Prueba de desintegración in vitro   |
| C. El fármaco se disuelve en los fluidos gastrointestinales   | C. Prueba de disolución in vitro.  |
| <p>D. El fármaco se absorbe en la circulación sistémica.</p> <p>1. El fármaco es excretado en la orina.</p> <p>2. El fármaco es metabolizado.</p>   | <p>D. Ensayo del fármaco en sangre, plasma o suero.</p> <p>1. Medición del fármaco excretado en la orina</p> <p>2. Medición del metabolito en sangre y/o orina</p> |
| <p>E. El fármaco alcanza un sitio de acción y produce una respuesta farmacológica.</p> <p>1. La respuesta farmacológica no está relacionada a la actividad terapéutica deseada</p> <p>2. La respuesta farmacológica produce la respuesta clínica deseada.</p> | <p>1. Medición de respuesta farmacológica (inicio, duración e intensidad).</p> <p>2. Determinación de eficacia clínica en pacientes.</p>                           |

### **4.3 FORMULACIÓN DEL MEDICAMENTO**

La mayoría de los fármacos no son tomados como productos químicos puros sino que están dispensados en una forma farmacéutica. Tales medicamentos pueden ser una solución relativamente simple; una tableta o comprimido que contiene diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y otros materiales; o un producto de liberación controlada. Las siguientes son sólo unas pocas de las variables de manufactura y formulación que podrían influenciar la biodisponibilidad de un medicamento:

1. Las propiedades del fármaco (forma salina, estructura cristalina, formación de solvatos).
2. La composición del producto terminado (presencia o ausencia de excipientes, recubrimientos especiales).
3. Variables de manufactura (fuerza de compresión, variables de proceso, tamaño de partícula del fármaco o los excipientes, condiciones ambientales).

### **4.4 FACTORES FISIOLÓGICOS Y DE OTRO TIPO QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD**

La velocidad y extensión de la absorción del fármaco puede ser afectada por una amplia variedad de factores relacionados a las características del sujeto que recibe el medicamento. Los ejemplos incluyen:

1. Contenido del tracto gastrointestinal (volumen y pH del fluido, presencia y ausencia de alimentos, actividad bacteriana, presencia de otros fármacos).
2. Velocidad de tránsito por el tracto gastrointestinal (influenciado por la enfermedad, actividad física, fármacos, estado emocional del sujeto, y composición del contenido del tracto gastrointestinal).

3. Flujo local de sangre, condición de las membranas del tracto gastrointestinal, metabolismo o degradación del tracto gastrointestinal o durante el primer paso del fármaco a través del hígado.
4. Edad, sexo, raza, tamaño corporal, tiempo del día, y descanso en cama contra el estado ambulatorio.

Estos factores son importantes de considerar debido a que pueden contribuir a la variabilidad intra e intersujeto en el tratamiento de pacientes. Además, si no están bien controlados durante el curso de un estudio de biodisponibilidad de un medicamento. Por ejemplo, estos estudios típicamente involucran la recolección de sangre y/o orina para determinar la aparición del fármaco en la circulación sistémica. Así, los factores que pueden influenciar la disposición de un fármaco en el organismo pueden alterar las concentraciones observadas de fármaco en el fluido biológico a ser ensayado. Los ejemplos incluyen la velocidad, extensión y rutas de metabolismo; la eliminación del fármaco por el riñón; alteraciones en el pH urinario que puedan afectar la reabsorción de ciertos fármacos; el grado de enlazamiento del fármaco a las proteínas plasmáticas o tisulares, y distribución del fármaco en los eritrocitos. Un estudio de biodisponibilidad bien diseñado debe ya sea controlar o explicar la influencia de dichas variables.

#### **4.5 CARACTERÍSTICAS DE FÁRMACOS CON MAYOR POTENCIAL DE TENER PROBLEMAS DE BIODISPONIBILIDAD.**

El número total de medicamentos comercializados de los que se ha demostrado que exhiben un problema significativo de biodisponibilidad es relativamente pequeño. Así, un punto de vista es que la biodisponibilidad ha sido sobreemfatizada y que para la mayoría de los medicamentos no es un problema. Otro punto de vista es que aquellos productos que exhiben una deficiencia en biodisponibilidad en un estudio cuidadosamente controlado suministran amplia evidencia de que existan problemas de biodisponibilidad en muchos medicamentos que nunca se han estudiado desde ese punto de vista.

En un intento de proporcionar alguna guía sobre que fármacos tienen el mayor potencial para un problema de biodisponibilidad, la FDA ha publicado un resumen del tipo de evidencia que puede emplearse para evaluar la importancia de establecer la biodisponibilidad de un fármaco dado<sup>8</sup>:

- a) Datos de pruebas clínicas o estudios de bioequivalencia que indique un problema.
- b) El fármaco tiene un índice terapéutico estrecho y las concentraciones de fármaco en el paciente deben de ser cuidadosamente ajustadas.
- c) Una falta de bioequivalencia podría tener serias consecuencias médicas.
- d) Evidencia fisicoquímica de que:
  - El fármaco tiene baja solubilidad en agua y/o la velocidad de disolución de la forma farmacéutica es baja.
  - El tamaño de partícula, estructura cristalina, y otros factores del fármaco pueden afectar la disolución y biodisponibilidad.
  - El medicamento contiene una alta razón de excipientes a principios activos, o el producto puede requerir excipientes que intensifiquen la absorción o contengan excipientes que inhiban la absorción.
- e) Evidencia farmacocinética de que:
  - La absorción del fármaco activo está limitada a una región específica del tracto gastrointestinal.
  - La extensión de la absorción es lenta.
  - Hay rápido metabolismo de modo que se requiere una disolución y absorción rápida para obtener la mayor efectividad.
  - El producto requiere formulaciones especiales para estabilizar el fármaco en los fluidos gastrointestinales (recubrimientos).



- El fármaco presenta farmacocinética dependiente de la dosis.

Los fármacos que cumplen uno o más de los criterios dados arriba y se ha demostrado que presentan diferencias significativas en la biodisponibilidad de medicamentos comercializados incluyen a la digoxina, quinidina, furosemida, nitrofurantoína, prednisona, cloramfenicol, teofilina, clorpromazina, fenitoina, amitriptilina y fenilbutazona.

#### **4.6 DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE LA BIODISPONIBILIDAD A PARTIR DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA**

##### **4.6.1 Tipos de Estudio**

La vasta mayoría de los estudios de biodisponibilidad involucran la administración de la forma farmacéutica de prueba a un grupo de personas sanas, seguido de la recolección y ensayo de muestras (de plasma o suero). El segundo tipo de estudio más frecuente utiliza mediciones de excreción urinaria. Ocasionalmente se recolectan también otros tipos de material biológico tales como saliva, fluido cerebroespinal, bilis o heces fecales. Para unos pocos fármacos, para los cuales no existen métodos de ensayo para determinar su concentración en fluidos biológicos, se puede medir una respuesta farmacológica. Finalmente, se han hecho algunas evaluaciones de biodisponibilidad en base a una determinación de la respuesta terapéutica de los pacientes a una formulación dada.

##### **4.6.2 Estudios de Niveles Sanguíneos**

La base primaria de los estudios de concentración en sangre es la suposición de que dos formulaciones que exhiben perfiles de concentración en sangre-tiempo que se pueden sobreponer unos sobre los otros en un grupo de sujetos deben resultar en una idéntica actividad terapéutica en

los pacientes. La Figura 1 ilustra una curva teórica de concentración sanguínea contra tiempo después de la administración oral de un medicamento. Los parámetros clave a notar en esta figura son el área total bajo la curva (AUC); la concentración máxima ( $C_{max}$ ); y el tiempo en que ocurre  $C_{max}$ . El valor de  $T_{max}$  suministra un medio de evaluar la velocidad de absorción del fármaco; este término es independiente de la cantidad de fármaco absorbido pero inversamente relacionado a la velocidad de absorción, de modo que mientras más rápido se absorba el fármaco mes corto será el  $T_{max}$ . También su valor se afecta por la velocidad de eliminación del fármaco del organismo; sin embargo, si se supone que la velocidad de eliminación no cambia durante el período en que dos o más formulaciones se prueban en un sujeto dado, entonces las diferencias en  $T_{max}$  reflejarán diferencias en velocidades de absorción entre los dos productos. La interpretación de  $C_{max}$  es algo más complicada porque es una función tanto de la velocidad de absorción como de su extensión, así como de la velocidad de eliminación. Así, conforme la cantidad de fármaco absorbido y la velocidad de absorción se incrementan, la  $C_{max}$  también se incrementa, suponiendo que no hay cambio en la velocidad de eliminación. La determinación de la cantidad de fármaco absorbido generalmente se basa en una medida de la AUC, que es directamente proporcional a la fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. El cálculo de la AUC comúnmente se realiza usando la regla de los trapecoides, ilustrada en la figura 1. La curva de concentración-tiempo se divide en una serie de secciones geométricas, y el área abarcada por cada sección se determina de la regla trapezoidal:

$$AUC = \frac{1}{2} (t) (C_1 + C_2) \quad (1)$$

donde  $t$  es el intervalo de tiempo entre la recolección de dos muestras de sangre de concentraciones  $C_1$  y  $C_2$ . Las unidades de AUC son el producto de la concentración por el tiempo (por ejemplo, mg/ml x hr). Si no se toman muestras de sangre suficientes como para obtener una concentración de fármaco cero en la muestra final, es necesario estimar la porción de la AUC que queda después de la muestra final. La ecuación 2 da la relación entre la AUC (0- $t$ ) para la porción de la curva desde tiempo 0 hasta la última muestra tomada, y la AUC (0 -  $\infty$ ) que es el área total.

$$AUC (0 - \infty) = AUC (0-t) + C_t / K \quad (2)$$

donde  $C_t$  es la última concentración de fármaco medible y  $K$  es la constante aparente de eliminación de primer orden estimada de la porción terminal de la gráfica semilogarítmica de concentración contra tiempo. Si el valor de  $C_t$  se desvía de la gráfica, se estima un valor de  $C_t$  al tiempo  $t$  de la línea de mejor ajuste<sup>9</sup>. En estudios que involucran intervalos de muestreo después del pico que sean relativamente largos comparados con la vida media del fármaco, se ha recomendado un método trapezoidal logarítmico para estimar la AUC después del pico.

El valor de AUC (0 - ∞) también puede ser expresado, para un modelo de un compartimiento, como:

$$AUC (0 - \infty) = FD / KV$$

donde:

$F$  = Fracción de dosis absorbida

$D$  = Dosis administrada

$K$  = Constante aparente de eliminación de primer orden

$V$  = Volumen aparente de distribución

Así, se puede hacer una comparación entre dos diferentes formulaciones en base a la razón de sus respectivas AUC (0 - ∞). Suponiendo que se administran dosis equivalentes y que el aclaramiento ( $KV$ ) del fármaco permanece constante durante el tiempo que las dos dosis son administradas, la razón de las AUC's será directamente proporcional a la razón de la fracción de dosis absorbida para cada fórmula, esto es, a la extensión de la absorción. Se pueden derivar ecuaciones similares en el caso de fármacos que exhiban farmacocinética lineal multicompartmental.

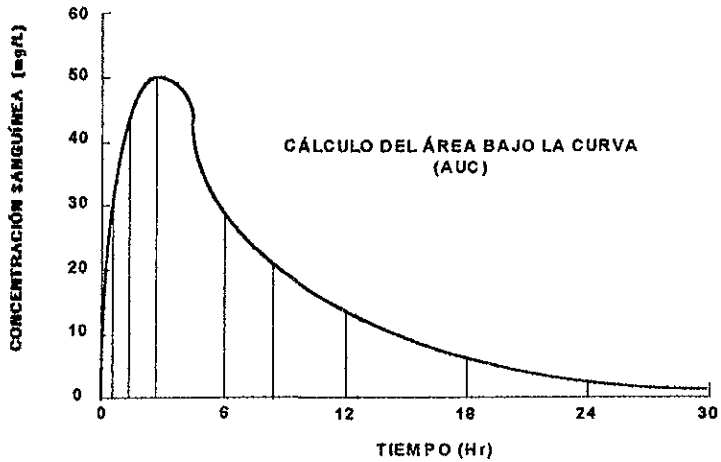
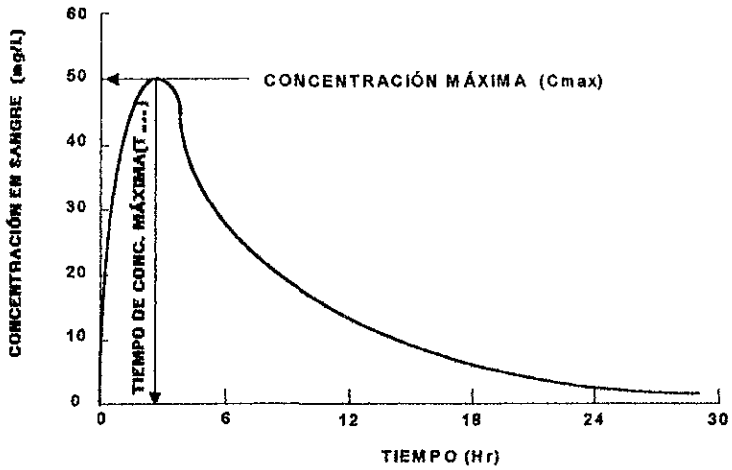


Figura 1. Gráficas de Concentración Sanguínea vs tiempo que ilustra el cálculo de  $C_{Tmax}$ ,  $T_{Tmax}$ , y AUC.

La Figura 2 ilustra el tipo de datos que se podrían obtener de un estudio de tres formulaciones bioinequivalentes distintas de un fármaco. Los productos A y C son absorbidos a la misma velocidad, basados en valores idénticos de  $T_{max}$ , pero B se absorbe más lentamente, como se muestra por el mayor tiempo que requiere para alcanzar  $C_{max}$ . Los productos A y B parecen ser absorbidos a la misma extensión en base a sus valores similares de AUC. Sin embargo, el producto C se absorbe menos completamente, como se muestra en el menor valor de AUC.

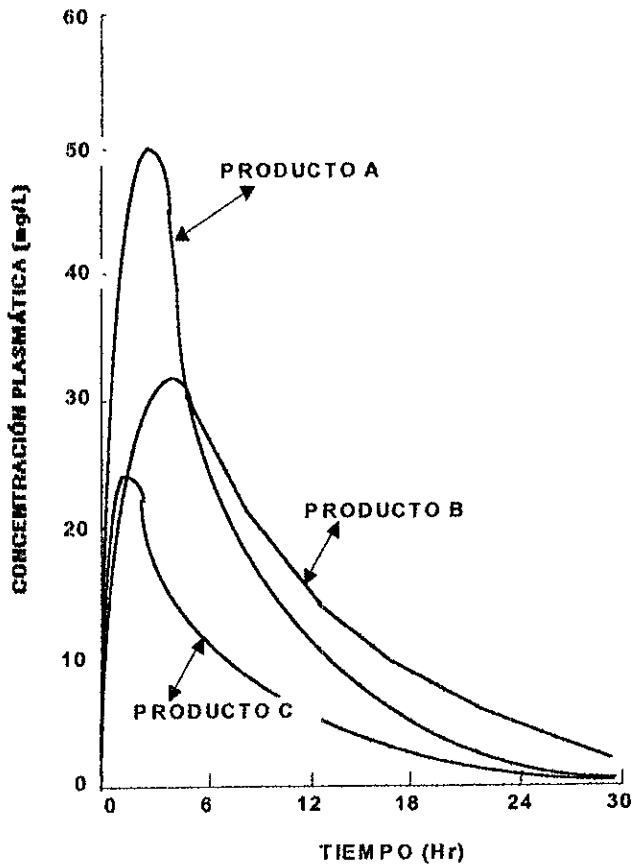


Figura 2. Concentraciones plasmáticas después de una dosis única del Producto A (rápida y completamente absorbido); Producto B (lenta y completamente absorbido); y Producto C (rápidamente absorbido, pero sólo absorbido al 50 % con respecto a los productos A y B),

Toda la discusión anterior supone que el fármaco no tiene una farmacocinética dependiente de la dosis; por ejemplo, si el metabolismo del fármaco es un proceso saturable, la AUC total puede aumentar significativamente para una forma de dosificación de absorción rápida debido a que las concentraciones iniciales en sangre exceden la capacidad metabólica del organismo para eliminar el fármaco. La farmacocinética no lineal también se puede provocar por cambios en el aclaramiento de un fármaco debido a un enlazamiento no lineal a proteínas plasmáticas o tisulares. En estos casos, la AUC puede no aumentar con la dosis, y la interpretación de estos datos deben hacerse con precaución, y se pueden requerir estudios adicionales.

#### **4.6.3 Estudios de Excreción Urinaria**

La estimación de Biodisponibilidad en la base de la aparición del fármaco en la orina es una atractiva alternativa al muestreo en sangre debido a que representa un método no invasivo. Este enfoque es útil particularmente para fármacos que tienen la orina como su sitio de actividad, tales como los antisépticos de las vías urinarias tales como la nitrofurantoina y la metenamina; también es útil para fármacos que se excretan ampliamente en forma inalterada como ciertos diuréticos de tiazida y sulfonamidas. A veces se requiere un método analítico menos sensible para las concentraciones urinarias en comparación con las sanguíneas. Si las concentraciones en orina son bajas, analizar grandes muestras volúmenes mayores de muestra es relativamente fácil. La desventaja primaria de los estudios de excreción urinaria es que requieren la recolección de muestras durante más tiempo más largo para asegurar la recuperación completa del fármaco absorbido. Además, los sujetos deben ser cuidadosos y completamente vaciados y hay que evitar descartar accidentalmente cualquier mezcla. Así como en los estudios de niveles sanguíneos, se supone que la farmacocinética no es dependiente de la dosis. Si la excreción renal es un proceso saturable, el porcentaje de fármaco sin metabolizar excretado en orina puede no reflejar la velocidad y extensión de la absorción del fármaco.

Los tres parámetros principales examinados en los estudios de biodisponibilidad por excreción urinaria son: la cantidad acumulada de fármaco excretado en la orina sin metabolizar

( $\Sigma Xu$ ); la tasa máxima de excreción urinaria ( $ER_{max}$ ); y el tiempo en alcanzar la máxima excreción ( $T_{max}$ ). En modelos farmacocinéticos simples, la velocidad de aparición del fármaco en la orina es proporcional a la concentración del fármaco en la circulación del fármaco en la circulación sistémica; así, los valores de  $T_{max}$  y  $ER_{max}$  para los estudios urinarios son análogos a los valores de  $T_{max}$  y  $C_{max}$  derivados de los estudios de niveles sanguíneos. Por lo tanto, el valor de  $T_{max}$  disminuye conforme la velocidad de absorción del fármaco se incrementa, y  $ER_{max}$  se incrementa conforme la velocidad y/o la extensión de la absorción se incrementa. De manera similar, el valor de  $\Sigma Xu$  se relaciona a la AUC y se incrementa conforme la extensión de la absorción lo hace. Los cálculos de la tasa de excreción ( $ER$ ) se basan en la ecuación 4:

$$ER = (\Sigma Xu_2 - \Sigma Xu_1) / (t_2 - t_1) \quad (4)$$

donde  $\Sigma Xu_1$  y  $\Sigma Xu_2$  representan la cantidad acumulativa de fármaco recuperado en las muestras urinarias obtenidas en los tiempos de muestreo  $t_1$  y  $t_2$  respectivamente. Cuando se construye una gráfica de  $ER$  contra tiempo, o para la determinación de  $ER_{max}$ , los valores de tiempo contra los que se grafica son los promedios del período de recolección de la orina, es decir, el punto medio entre  $t_1$  y  $t_2$ .

Cuando se han recolectado suficientes muestras urinarias para asegurar que no queda una cantidad significativa de fármaco a ser excretada, la recuperación acumulada urinaria se simboliza como  $\Sigma Xu^\infty$ . La extensión relativa de absorción del fármaco de dos formulaciones se puede expresar como el cocientes de los dos valores de  $\Sigma Xu^\infty$ . Sin embargo, el valor de  $\Sigma Xu^\infty$  es una función de la fracción ( $F$ ) de dosis administrada ( $D$ ) absorbida, la constante de eliminación renal ( $k_e$ ), y la constante de velocidad de eliminación global ( $K$ ) de la circulación sistémica, como se observa en la Ecuación 5.

$$\Sigma Xu^\infty = FDk_e / K \quad (5)$$

Así, una estimación de la fracción relativa de dosis absorbida del cociente de  $\Sigma Xu^{\infty}$  para dos formulaciones requiere que las dos formulaciones contengan la misma cantidad de fármaco y que la razón de  $k_e/K$  permanezca constante durante el periodo de estudio, o que se puedan aplicar correcciones.

#### **4.6.4 Ensayo de Otros Materiales Biológicos**

Para unos pocos fármacos como la teofilina, las concentraciones salivales de fármaco se han desarrollado para suplementar la recolección de muestras sanguíneas. Sin embargo, las variabilidad inter e intrasujeto en la razón de concentraciones saliva/plasma generalmente han desaconsejado el uso de las primeras solas como bases de estudios de biodisponibilidad. Para algunos fármacos tales como antibióticos cefalosporínicos, los estudios clínicos también pueden incluir una determinación de la aparición del fármaco en otros fluidos corporales tales como el fluido cerebroespinal y la bilis.

Inicialmente se podría pensar que sería posible evaluar la extensión de absorción de un fármaco después de la administración oral simplemente cuantificando la cantidad de fármaco excretado en las heces. Tales determinaciones ocasionalmente suministran datos útiles. Por ejemplo, si los sujetos reciben el fármaco como una tableta u otra forma de dosificación con recubrimiento entérico y el producto se recobra intacto en las heces, habría pocas dudas sobre su falta de biodisponibilidad. Sin embargo, los datos obtenidos de los estudios de recuperación fecal deben ser interpretados cuidadosamente. Si se determina analíticamente el fármaco en una muestra fecal, esto no establece que el fármaco no fue absorbido, Por ejemplo, ciertos fármacos sufren extensa recirculación enterohepática y/o son excretados en la saliva. Así, un fármaco podría ser totalmente biodisponible, y todavía una porción de la dosis administrada podría ser encontrada en las heces. Además, la ausencia de fármaco intacto en las heces no es prueba de su absorción ya que el fármaco puede degradarse durante su tránsito a través del tracto gastrointestinal.



#### **4.6.5 Evaluación de la Biodisponibilidad a Partir de la Respuesta Farmacológica**

Pocos estudios han intentado relacionar cuantitativamente una respuesta farmacológica a la biodisponibilidad de un fármaco. Por ejemplo, se ha demostrado una relación entre la extensión y duración de la reducción en la concentración de glucosa sérica y la biodisponibilidad de dos formulaciones de tolbutamida<sup>10</sup>. Otros han empleado efectos farmacológicos que no estaban necesariamente relacionados a la actividad terapéutica del fármaco de prueba; por ejemplo, se han hecho intentos en relacionar respuestas farmacológicas tales como cambios en el diámetro de la pupila, lecturas de electrocardiograma o electroencefalograma al curso de la concentración de un fármaco dado con respecto al tiempo en humanos y animales. Sin embargo, los datos farmacológicos tienden a ser más variables. Y el demostrar una buena correlación entre la respuesta medida y la cantidad de fármaco disponible de la formulación puede ser difícil. Además, existe la posibilidad de que la respuesta medida sea debida a un metabolito cuya concentración no sea proporcional a la concentración del fármaco original responsable de la actividad terapéutica.

#### **4.6.6 Evaluación de la Biodisponibilidad a Partir de la Respuesta Terapéutica**

Debido a que la meta última de la farmacoterapia es el obtener una respuesta terapéutica en un paciente, idealmente la evaluación de la eficacia del medicamento debería ser estudiada en los pacientes que requieren el fármaco. Desafortunadamente, la cuantificación de la respuesta clínica de un paciente es demasiado imprecisa como para permitir algo que se aproxime a una estimación razonable de la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones del mismo fármaco. Así, hay buenas razones para utilizar voluntarios sanos en lugar de pacientes. Los estudios de bioequivalencia generalmente se conducen usando un diseño entrecruzado en el que cada individuo recibe cada una de las dos formulaciones. Se supone que el estado fisiológico del sujeto no cambia significativamente durante el estudio. Si se utilizaran pacientes, esta suposición podría ser menos válida debido a los cambios en el estado de su enfermedad. Además, a menos que se emplearan estudios de dosis múltiple, un paciente que realmente requiriera el fármaco para su enfermedad podría recibir una sola dosis del medicamento cada pocos días o quizá una vez por

semana. Para evitar tales problemas, se podría probar cada producto en diferentes grupos de pacientes, pero esto requeriría el uso de un mayor número de sujetos y una cuidadosa selección de los varios grupos de pacientes. Otro problema es que muchos pacientes reciben más de un fármaco, y los resultados obtenidos de un estudio de biodisponibilidad podrían comprometerse debido a una interacción entre fármacos. Finalmente, surgiría una cuestión ética en el caso de que se creyera que un producto en particular es defectuoso. Así, un paciente que requiriera fármaco dado necesitaría dar su consentimiento en recibir un producto que no suministrara suficiente fármaco para permitir un tratamiento adecuado. Debido a estas consideraciones, la conclusión general es que la mayoría de los estudios de bioequivalencia deben ser llevados a cabo con sujetos saludables.

#### **4.6.7 Otros Enfoques Experimentales**

Las actuales regulaciones de bioequivalencia de la FDA describen varios tipos de enfoques experimentales además de aquellos que involucran pruebas en humanos<sup>11</sup>.

- 1) **USO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.** A menos que los datos obtenidos con animales hallan sido correlacionados con resultados obtenidos en estudios con humanos, es difícil asegurar que la biodisponibilidad de una formulación en animales se relaciona a la que existiría en seres humanos. Es bien conocido que los animales pueden diferir del hombre en términos de características del tracto gastrointestinal, metabolismo, distribución y excreción. Para los estudios de formulaciones sólidas, se deben emplear animales relativamente grandes tales como perros o monos. Aunque tales estudios pueden suministrar datos útiles durante los estadios de desarrollo de una formulación y pueden ser alternativas útiles a los estudios en humanos de fármacos que son bastante tóxicos para los seres humanos (como anticancerígenos), en general los estudios con animales no son aceptables como la evaluación final de la biodisponibilidad de una formulación.

2) **MÉTODOS DE DISOLUCIÓN Y DESINTEGRACIÓN IN VITRO.** En años recientes ha existido gran interés en el desarrollo de sistemas de prueba en laboratorio que puedan simular la desintegración y disolución de un medicamento en el trato gastrointestinal humano; el desarrollo de tales aparatos es deseable como medio de reducir la necesidad de pruebas en humanos. Uno de los primeros enfoques para relacionar datos de biodisponibilidad in vivo con mediciones in vitro empleó pruebas basadas en el tiempo requerido para que una forma sólida de dosificación desintegre en un solvente particular. El aparato oficial empleado en esta prueba se describe en la USP XXI. Sin embargo, el problema con este método es que la medición del tiempo requerido para que una formulación se rompa en partículas más pequeñas puede no correlacionarse necesariamente a la velocidad de disolución del fármaco. Desafortunadamente, de los varios tipos de aparatos que se han utilizados para medir la disolución de una formulación in vitro, la mayoría no han suministrado fuertes correlaciones entre la biodisponibilidad humana in vivo y los datos de la prueba de disolución in vitro. La USP XXIII, que contiene especificaciones de disolución y desintegración in vitro de muchas formulaciones, reconoce que tales pruebas son útiles como estándares para monitorear la calidad del producto, pero que no se puede suponer que se correlacionen con la biodisponibilidad in vitro de una formulación dada. Actualmente existen dos aparatos de disolución oficiales en la USP y la FEUM; uno emplea paletas rotatorias, y el otro canastillas de malla de alambre. Para conducir estudios de disolución, es importante elegir un solvente apropiado; los estudios típicos utilizan HCl 0.1 N, agua o un amortiguador como medio de disolución. Los estudios recientes con formulaciones de liberación controlada han sugerido que los estudios de disolución in vitro para un producto dado deben llevarse a cabo sobre un rango de pHs e incluir determinaciones a distintos tiempos para caracterizar las propiedades de disolución de la formulación, utilizar un equipo de automuestreo conectado a un espectrofotómetro y una terminal para generar automáticamente el perfil de disolución.

**REACCIONES  
ADVERSAS  
DE LOS  
FÁRMACOS**

# V. REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS

## 5.1 INTRODUCCIÓN

### 5.11 Definiciones

Una *reacción adversa a un fármaco* (RAF) es cualquier respuesta nociva e inintencionada a un fármaco y que ocurre a dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico o terapia, excluyendo la falla en cumplir el propósito o respuesta deseada<sup>12</sup>. Los dos tipos principales de RAF's son:

1. Aquellas que son farmacológicamente predecibles y dependientes de la dosis
2. Las no predecibles ni relacionadas con la dosis<sup>13</sup>.

Se utilizan vario términos para describir los tipos de RAF's posibles (ver Tabla III). Entre estas se distinguen<sup>14</sup>:

- a) Los *efectos secundarios* son reacciones inintencionadas e indeseadas pero que son efectos farmacológicos conocidos del fármaco.
- b) Las *reacciones tóxicas* son reacciones no intencionadas e indeseables pero que no están relacionados a los efectos farmacológicos del fármaco.
- c) Las *Interacciones adversas a otros fármacos* o *interacciones medicamentosas* son reacciones debidas al antagonismo o potenciación de las acciones farmacológicas resultantes cuando dos o más fármacos se administran de manera concurrente.
- d) La *Hipersensibilidad* o *reacción alérgica* es aquel conjunto de reacciones debidas a respuestas inmunológicas del organismo, de comienzo retardado y que no se asemejan a la acción farmacológica del compuesto.

Las *reacciones idiosincrásicas* son impredecibles pero ocurren raramente con una dosis usual del fármaco; no son respuestas inmunológicas.

**TABLA III**

**Tipos de Reacciones Adversas**

| TIPO                          | EJEMPLO  |
|-------------------------------|--|
| Efecto Secundario             | Neutropenia inducida por antineoplásicos                                   |
| Reacción Tóxica               | Daño renal debido a la gentamicina   |
| Interacción Adversa           | Somnolencia debida a la sinergia entre analgésicos narcóticos e hipnóticos |
| Reacción de Hipersensibilidad | Urticaria debida a la ampicilina   |
| Reacción Idiosincrásica       | Excitabilidad con fenobarbital en niños.                                   |

Modificado de referencia 3.

**5.1.2 Incidencia**

Se estima que el 20 -30 % del total de reacciones adversas son reacciones impredecibles, incluyendo hipersensibilidad y reacciones *idiosincrásicas*<sup>3</sup>. El 70 -80 % restante de las RAF's son predecibles, relacionadas con la dosis, y generalmente se pueden prevenir, incluyendo los efectos secundarios, reacciones tóxicas e interacciones medicamentosas. Aunque la incidencia precisa de las reacciones adversas es desconocida, algunas estadísticas en Estados Unidos establecen que estas reacciones se encuentran entre el 1.5 - 35 % en pacientes hospitalizados; las posibles razones para tener un rango tan amplio incluyen la definición y criterio utilizado para identificarlas y los distintos métodos usados para su detección. También se estima que el 3-6 % de las admisiones de pacientes a servicios médicos hospitalarios son por reacciones adversas. La incidencia de reacciones fatales varía del 0 al 0.3 % en pacientes hospitalizados. Un reporte de reacciones adversas en hospitales de cuidado agudo atribuyó el 6.9 % de las RAF's a interacciones entre medicamentos.

### 5.13 Clases de Fármacos

Ciertas clases terapéuticas causan reacciones adversas más frecuentemente que otras. Donde la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica del fármaco sea pequeña (es decir, exista un estrecho índice terapéutico), hay un mayor potencial de reacciones adversas. Los ejemplos de estos fármacos incluyen a cardiotónicos como la digoxina; broncodilatadores tales como la teofilina; agentes antineoplásicos como la vincristina y el melfalan; antiarrítmicos, como la quinidina; y anticonvulsivantes. Los fármacos que se prescriben frecuentemente o se usan por largos períodos de tiempo también están comúnmente asociados a reacciones adversas. Estos incluyen antibióticos tales como la ampicilina, tetraciclina y sulfonamidas; analgésicos, como la aspirina; tranquilizantes; barbituratos; antihipertensivos como la metildopa, reserpina, y beta bloqueadores; y diuréticos, como la furosemida y las tiazidas. Finalmente, ciertos fármacos que son inherentemente tóxicos frecuentemente están implicados en RAF's. Entre ellos se encuentran anticoagulantes tales como la warfarina, y corticosteroides tales como la prednisona. Ningún fármaco está enteramente libre de efectos adversos o reacciones tóxicas; a partir del uso de un medicamento pueden ocurrir cierto número de problemas, pero también es cierto que no todos los problemas se pueden atribuir al fármaco.

## 5.2 FACTORES QUE PREDISPONEN LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Existen tres factores principales determinantes de la respuesta a un medicamento: el fármaco en sí, el paciente, y factores extrínsecos. Los factores relacionados al fármaco incluyen su dosis, formulación, desintegración y velocidad de disolución, propiedades fisicoquímicas, velocidad y ruta de administración. Los relacionados al paciente incluyen las variaciones fisiológicas tales como la edad, estado de embarazo, estado genético, sexo y estado nutricional; también se incluyen las variaciones patológicas, tales como la enfermedad concurrente (renal o hepática, etc.) y anomalías genéticas. Los factores extrínsecos incluyen la dieta, temperatura ambiental y uso de varios fármacos a la vez.

### **5.21 Factores Relacionados al Fármaco**

Todos los factores que se mencionan aquí pueden alterar la biodisponibilidad de un fármaco; tales alteraciones pueden contribuir a la aparición de reacciones adversas como resultado de respuestas farmacológicas exageradas, afectar la eficacia terapéutica y ser responsable de la falla del fármaco.

### **5.2.2 Dosis**

Es posible una respuesta farmacológica más intensa y una mayor probabilidad de efectos adversos cuando se administran cantidades excesivas de fármaco; esto puede ser un problema de no cumplimiento en el sentido de que los pacientes consumen una mayor cantidad de fármaco que la prescrita. Algunos desarrollan la actitud de que “dos o más tabletas son mejor que una”. Por ejemplo, el paciente asmático puede abusar del uso de simpaticomiméticos inhalados que producen un alivio rápido, pero que puede producir efectos de rebote y cardiotoxicidad.

### **5.2.3 Formulación del Medicamento**

Muchos factores de la formulación tales como el tamaño de partícula, tiempo de desintegración y disolución de la tableta, presencia de ciertos excipientes en la formulación, y grado de pureza, influencia la absorción del fármaco y también el potencial de reacciones adversas.

Una disminución en el tamaño de partícula resulta en una mayor área superficial y subsecuente disolución. Mayores concentraciones máximas en plasma van acompañadas de una respuesta más intensa. Por ejemplo, la formulación macrocristalina de nitrofurantoina está asociada con menores efectos adversos gastrointestinales que la formulación microcristalina.



La presencia de excipientes tales como los preservativos en un medicamento puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los productos que contienen sulfitos como antioxidantes podrían causar efectos adversos en un paciente sensible a los sulfitos. Las diferencias en biodisponibilidad debidas a la presencia de excipientes que podrían incrementar la velocidad y extensión de la liberación del principio activo han sido responsables de efectos adversos cuando los pacientes son cambiados de marca de medicamento; por ejemplo, un aumento de la biodisponibilidad con ciertas formulaciones de fenitoína, digoxina y tolbutamida ha resultado en efectos adversos.

Los cambios de formulación donde un fármaco más purificado ha sido producido, también provocan un aumento de efectos adversos. Por ejemplo, las nuevas insulinas purificadas (Iletin II) resultan en un aumento de la hipoglicemia en pacientes que cambiaron de la insulina menos purificada a la más purificada. Otro ejemplo es la formulación de digoxina Lanoxicaps® que podría incrementar el riesgo de toxicidad de la digoxina cuando a un paciente se le prescribe esta formulación más biodisponible en lugar de tabletas de digoxina.

#### **5.24 Propiedades Físicoquímicas**

Las propiedades fisicoquímicas (pH, grado de ionización, solubilidad en lípidos y enlazado a proteínas) y la extensión del metabolismo de primer paso pueden alterar la biodisponibilidad de un fármaco. Los fármacos que son menos ionizados y más liposolubles serán absorbidos en mayores cantidades. Cualquier factor, incluyendo fármacos que produzcan tales alteraciones, pueden causar potencialmente una respuesta farmacológica más intensa. Cambiar el pH puede alterar el grado de ionización; un incremento en el pH de una base débil resulta en menor ionización y por lo tanto un incremento en la cantidad absorbida. Un decremento en el pH de un ácido débil tiene efectos similares.

*La solubilidad en lípidos también está correlacionada con los efectos adversos. Por ejemplo, un beta bloqueador altamente soluble en lípidos como el propanolol, parece tener una mayor incidencia de efectos sobre el sistema nervioso central que otros fármacos menos lipofílicos, como el nadolol, atenolol y timolol.*

Una disminución en el enlazado a proteínas puede causar RAF's como resultado del aumento en la concentración de fármaco libre, la cual es responsable del aumento en efectos farmacológicos. La disminución en el enlazado a proteínas puede ocurrir como consecuencia de hipoalbuminemia, como en personas con enfermedad del hígado o uremia o en neonatos, o debido a desplazamiento de los sitios de enlace de las proteínas causado por otro fármaco. Las fármacos que se enlazan fuertemente a proteínas y tienen un pequeño volumen de distribución están sujetos a efectos adversos como resultado de la disminución en el enlazado a proteínas; por ejemplo, se ha observado una intensificación de la respuesta farmacológica de la prednisona, fenitoína, y diazepam en pacientes con hipoalbuminemia; también se ha observado un aumento de respuesta debido a una interacción medicamentosa del tipo desplazamiento de enlace proteico entre la warfarina y la fenilbutazona, que se manifiesta en un aumento en la hipoprotrombinemia.

La extensión del metabolismo de primer paso en el hígado o intestino también puede influenciar la biodisponibilidad de un fármaco. Este es un factor en la explicación de reacciones adversas debido a que el proceso del metabolismo de primer paso varía considerablemente entre pacientes. Así, una dosis estándar de todos los pacientes podría resultar en un aumento de la respuesta en una persona con mínimo metabolismo de primer paso. Las diferencias en la extensión de este proceso explica la dificultad en determinar dosis igualmente efectivas de beta bloqueadores.

Otra propiedad del fármaco que puede afectar la respuesta farmacológica es la habilidad de inhibir enzimas microsomales. Por ejemplo, podrían resultar efectos adversos la cimetidina, que inhibe a las enzimas microsomales, es administrada junto con warfarina, diazepam o teofilina

### **5.2.5 Ruta y Velocidad de Administración**

La ruta de administración de un fármaco influenciará la biodisponibilidad. La ruta intravenosa suministra una biodisponibilidad completa, mientras que las rutas intramuscular y rectal tienen patrones de absorción más lentos y erráticos. La ruta oral también resulta generalmente en menor biodisponibilidad que la ruta intravenosa. Cambiar la ruta de administración de una menor a otra de mayor biodisponibilidad podría resultar en un aumento de la respuesta.

El modo y velocidad de la administración de fármacos intravenosos también podría afectar el desarrollo de reacciones adversas. Por ejemplo, es posible un aumento de la cardiotoxicidad con una sencilla inyección de bolo intravenoso de doxorubicina comparada con una infusión continua, y hay un aumento en la incidencia de la nefrotoxicidad con velocidades de infusión más rápidas de cisplatina comparadas con velocidades más lentas.

## **5.3 FACTORES RELACIONADOS AL PACIENTE**

La edad, el estado de embarazo, enfermedades concurrentes, genética, sexo, y nutrición son factores relacionados al paciente que influyen la probabilidad de reacciones adversas.

### **5.3.1 Edad-Geriatria**

Los pacientes mayores de 60 años tienen mayor probabilidad de sufrir RAF's; varios factores predisponen a los ancianos a esto, como el no cumplimiento de los regímenes terapéuticos por causa de olvidos, mala vista o falta de una adecuada comprensión del régimen. Otro factor predisponente es el incremento de las medicaciones, puesto que en Estados Unidos los ancianos consumen el 25 % de todos los medicamentos de prescripción aunque sumen el 11 % de la

población solamente. El riesgo de sufrir una reacción adversa se incrementa conforme aumenta el número de fármacos administrados.

El anciano no solamente toma más medicamentos, sino que también es más susceptible a ellos y tiene más enfermedades. Las enfermedades pueden resultar en diferencias farmacodinámicas que explican un incremento en la sensibilidad de los tejidos a los fármacos. Por ejemplo, ocurre toxicidad por digoxina en cerca del 10 % de los pacientes hospitalizados, y los ancianos son un grupo de alto riesgo debido al daño en su función renal, enfermedades cardiovasculares, desbalance electrolítico y presencia de otros fármacos interactuantes. Un aumento en la incidencia de complicaciones del sangrado por anticoagulantes puede atribuirse parcialmente a respuestas hemostáticas alteradas. Una disminución en el gasto cardíaco puede explicar la reducida eliminación de fármacos vía el hígado o los riñones debido al bajo flujo sanguíneo de estos órganos. La salida cardíaca declina alrededor del 1 % por año después de los 20 años de edad.

Los factores farmacocinéticos que afectan la disposición de fármacos en el anciano son también importantes para explicar el aumento en la incidencia de RAF's (Tabla IV).

**TABLA IV**

**Factores que afectan la disposición de fármacos en ancianos**

| EFECTO       | FISIOLOGÍA ALTERADA  | IMPORTANCIA CLÍNICA  | EJEMPLO(S)   |
|--------------|--|--|--|
| Absorción    | pH gástrico elevado;<br>flujo sanguíneo al<br>intestino reducido;<br>motilidad<br>gastrointestinal<br>reducida   | No significativa   | Absorción disminuida para<br>fármacos absorbidos por<br>sistemas de transporte<br>activo como el hierro, la<br>tiamina y el calcio   |
| Distribución | Agua corporal total<br>reducida; tasa<br>reducida de masa<br>corporal/kg de peso<br>corporal ; incremento<br>de grasa corporal.<br><br>Albumina sérica<br>disminuida | Concentraciones más altas<br>de fármacos<br>distribuidos en fluidos<br>corporales; duración de<br>acción más larga de<br>fármacos liposolubles)<br><br>Mayor fracción libre de<br>fármacos altamente<br>enzados a proteínas. | Incremento en el enlace a<br>proteínas plasmáticas<br>para meperidina,<br>fenitoína, fenilbutazona,<br>tolbutamida.  |
| Eliminación  | Disminución en el flujo<br>sanguíneo del hígado<br><br>Tasa de filtración<br>glomerular reducida;<br>función tubular<br>alterada.                                    | Biotransformación más<br>lenta de los fármacos<br><br>Excreción de fármacos<br>más lenta   | Vidas medias prolongadas<br>de teofilina. Lidocaína,<br>diazepam,<br>clordiazepóxido,<br>cimetidina<br><br>Vidas medias prolongadas<br>para la digoxina, litio,<br>aminoglucósidos,<br>clorpropamida |

Modificado de referencia 3.

Los estudios sugieren poco efecto de la edad tanto en la velocidad o en la cantidad de fármaco absorbido; sin embargo, los cambios en la distribución del fármaco son significativos para influenciar la respuesta terapéutica y la aparición de reacciones adversas. Factores tales como una reducida cantidad de agua y disminución de La albúmina sérica podrían explicar el aumento de los efectos farmacológicos con ciertos fármacos.

Otro factor farmacocinético que explica este hecho es una disminución en la eliminación del fármaco. El metabolismo hepático disminuye junto con el flujo sanguíneo hepático en los ancianos. El flujo de sangre al hígado disminuye en 0.5 a 1.5 % por año después de los 25 años de

edad. Tanto la función renal como el flujo sanguíneo real también disminuyen con la edad; el aclaramiento de creatinina de los riñones normales declina cada año en 0.5 a 2.0 % por año. Cuando una persona alcanza los 80 años de edad, ha ocurrido un 50 % de pérdida de la función renal normal. La función renal reducida puede agravarse por deshidratación, falla cardíaca congestiva, hipotensión retención urinaria, nefropatía diabética o pielonefritis, que son comunes en los ancianos.

La población de la tercera edad no debe tener necesariamente una mayor incidencia de RAF's que otros grupos si se toman las precauciones adecuadas; tales precauciones incluyen utilizar principios farmacocinéticos para dosificar a estos pacientes, limitar el número de fármacos tomados, evaluar el régimen de medicación y elegir el fármaco más apropiado, así como educar a los pacientes acerca de sus medicamentos.

### **5.3.2 Edad-Pediatría**

Los niños también son susceptibles a las RAF's. Existen factores epidemiológicos y farmacocinéticos responsables de las respuestas alteradas a fármacos en pacientes pediátricos. Por ejemplo, los disturbios metabólicos tales como la deshidratación y la acidosis en un niño con fiebre pueden incrementar el riesgo de toxicidad a salicilatos cuando se administra aspirina; tanto la deshidratación como la acidosis pueden alterar la distribución de los salicilatos y resultar en concentraciones más altas en plasma. La enfermedad bajo tratamiento pueden también ser un factor en incrementar el riesgo de toxicidad a salicilatos. Por ejemplo, se asocia un aumento del riesgo del Síndrome de Reye al uso de salicilatos en niños con enfermedades parecidas a la rubéola o a la influenza.

El desarrollo fisiológico dañado puede ser otro factor predisponente a RAF's en pediatría. Por ejemplo, mecanismos de defensa intrínsecos impropriamente desarrollados predisponen a los infantes y neonatos a infecciones y riesgos, tales como kernicterus o anemia hemolítica con sulfonamidas y pérdida del oído con aminoglucósidos. Otro ejemplo es que el crecimiento y

desarrollo de los huesos puede retardarse con el uso de tetraciclina o corticosteroides en niños menores de 8 años de edad.

También hay problemas con la administración de fármacos que suceden más frecuentemente en infantes y niños pequeños debido a que no pueden o tienen dificultad en tragar ciertas formas de dosificación tales como las tabletas y cápsulas. Por ejemplo, usar soluciones y suspensiones puede incrementar la probabilidad de sub o sobredosificación si el que administra no utiliza un utensilio calibrado apropiadamente o no agita correctamente el recipiente.

Los factores farmacocinéticos relacionados a cambios fisiológicos en absorción distribución y eliminación que ocurren durante varias etapas del desarrollo del niño, tales como la de recién nacido (hasta un mes), infantes (hasta un año), y niños, influenciará la incidencia de RAF's y puede hacer impredecible la respuesta a la terapia; durante el período neonatal y la primera infancia, el niño es especialmente propenso a las reacciones adversas debido a que sus sistemas fisiológicos no están desarrollados del todo.

La velocidad y extensión de la absorción de algunos fármacos (ampicilina, bencilpenicilina) se incrementan en recién nacidos debido a la reducida secreción de ácido gástrico; los niveles del adulto se obtienen hasta los tres años de edad. La absorción de fármacos tales como la digoxina y la gentamicina después de la administración intramuscular puede ser errática en recién nacidos. La velocidad y extensión de la absorción IM puede cambiar tremendamente durante las primeras dos semanas de vida en relación a los cambios en el flujo sanguíneo de varios músculos. Así, puede haber marcadas diferencias en respuesta después de la administración intramuscular en ese periodo. Del mismo modo, diferencias en la administración percutánea han resultado en efectos adversos.; puesto que en infantes y niños la absorción percutánea está intensificada y por tanto puede existir toxicidad.

Ocurren diferencias en la distribución de los fármacos secundarias a los cambios en la cantidad corporal de agua, enlazado a proteínas, o en la barrera hemato-encefálica; en recién nacidos, la cantidad de agua corporal va del 70 al 75 %, mientras que en adultos es del 50 al 55 %.

El contenido de grasas es del 12 % en recién nacidos y del 18 % en hombres adultos. Los fármacos se distribuyen de manera diferente en relación a variaciones en estos compartimientos corporales; un fármaco liposoluble tendrá una mayor concentración en recién nacidos si la dosis de adulto se relaciona al peso, y un hidrosoluble tendrá una concentración menor. Si la cantidad total de agua en el organismo disminuye, la dosis usual de un fármaco hidrosoluble alcanzará una concentración más alta.

El enlace a proteínas de fármacos como los salicilatos, la digoxina, fenitoina y fenobarbital disminuye en el neonato comparado con el adulto, tal vez por hipoalbuminemia, conduciendo a una reducida capacidad de enlace debido a que las sustancias endógenas tales como la bilirrubina y los ácidos grasos ocupan los sitios de enlace que ocupan las proteínas; igualmente puede suceder que los fármacos alteren el enlace de estas sustancias endógenas y causen efectos adversos, como el kernicterus causado por sulfonamidas debido al desplazamiento de la bilirrubina. Los niveles plasmáticos de albúmina en recién nacidos alcanzan los valores de un adulto al año de edad.

El desarrollo incompleto de la barrera hemato-encefálica también puede influenciar el riesgo de reacciones adversas por el incremento en la permeabilidad a fármacos liposolubles como los anestésicos locales, sedantes narcóticos y sustancias endógenas como la bilirrubina. Los recién nacidos son más susceptibles a la depresión respiratoria causada por morfina en comparación con niños mayores.

Existen diferencias importantes en la velocidad de eliminación de fármacos en neonatos, infantes y niños; los recién nacidos tienen una capacidad disminuida de eliminación, mientras que los infantes y niños la tienen incrementada. La inmadurez de las enzimas hepáticas y la baja tasa de filtración glomerular seguida por un rápido incremento en la eliminación, como función del desarrollo fisiológico, complica la terapia en este grupo de edad.

Como con los ancianos, las RAF's en pediatría pueden minimizarse si se monitorean las consideraciones que predisponen a los efectos adversos. Estos problemas se pueden eliminar también evitando ciertos fármacos y monitoreando las concentraciones en sangre.



### 5.3.3 Embarazo

El uso de fármacos presenta problemas especiales durante el embarazo y postparto; algunos de estos son la teratogenicidad y presencia del fármaco en la leche materna, respectivamente. Muy pocos fármacos se consideran seguros durante esta etapa.

El alcoholismo en la mujer embarazada presenta otro problema al feto debido a la posibilidad de anomalías congénitas. Los papeles de una nutrición impropia, el fumar, y el café en la tasa de anormalidades no ha sido establecido.

El pasaje de fármacos a la leche materna es otra área de preocupación, especialmente en fármacos con bajo índice terapéutico, que pueden llegar a alcanzar concentraciones terapéuticas. Los factores que influyen la excreción de fármacos en leche materna incluyen la concentración de la sustancia en el plasma materno al tiempo de la alimentación y particularmente la presencia de factores que dañen la eliminación del fármaco por la madre. También son importantes las propiedades fisicoquímicas del fármaco ya mencionadas; la leche materna, al tener un pH menor que el del plasma, favorece el paso de bases débiles. También influye el grado del enlace a proteínas; fármacos con bajo enlace a proteínas pasan a la leche más fácilmente. La función renal disminuida o la enfermedad hepática también favorecen la excreción del fármaco por la leche materna, que en este caso actúa como un vehículo alternativo de excreción.

### 5.3.4 Enfermedades Concomitantes

Algunas enfermedades pueden influenciar la incidencia de RAF's al alterar la farmacocinética del compuesto (como las enfermedades hepática y renal) o por necesitar terapia con múltiples fármacos (enfermedades infecciosas, siquiátricas, cardiovasculares o respiratorias, o desórdenes metabólico/endocrinos).

**ENFERMEDAD HEPÁTICA.** Los problemas del hígado pueden alterar la acción de cualquier fármaco que dependa de la función normal del hígado para su metabolismo. El daño en el metabolismo de esta glándula puede precipitar el coma hepático con barbituratos o morfina; confusión mental y convulsiones con cimetidina; y ataque con teofilina o lidocaína.

*La enfermedad hepática puede alterar la sensibilidad a ciertos fármacos, como por ejemplo un aumento en el riesgo de sangrado con anticoagulantes debido a absorción reducida de la vitamina K que daña la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Los diuréticos pueden precipitar el coma hepático causando excesiva pérdida de potasio. Al disminuir la síntesis de albúmina, los problemas del hígado causan un aumento en la fracción libre de fármacos que se enlazan extensamente a esta proteína tales como la prednisona, la fenitoína y el diazepam.*

No hay guías satisfactorias para el uso óptimo de fármacos en los varios grados de falla hepática; por lo anterior, los fármacos involucrados y los que causan hepatotoxicidad deben ser usados juiciosamente.

**ENFERMEDAD RENAL.** El daño renal incrementa la incidencia de reacciones adversas, especialmente para fármacos que dependen de los riñones para su eliminación. El uso de la farmacocinética y de nomogramas para modificar las dosis en caso de daño renal ha minimizado la significancia de este factor.

Los mecanismos responsables del aumento de RAF's en esta condición incluyen excreción retardada del fármaco, hipoalbuminemia, y un incremento en la sensibilidad. La excreción retardada es responsable del aumento en toxicidad de fármacos tales como acetohexamida, alopurinol, aminoglucósidos, clorpropamida, cimetidina, digoxina, insulina y penicilinas entre otros.

La hipoalbuminemia puede ser consecuencia de pérdida por la orina, fugas de albúmina al fluido intersticial e insuficiente ingestión de proteínas en presencia de enfermedad renal. Como ya se ha mencionado, una disminución de la cantidad de fármaco enlazado a proteínas provoca un aumento de la sensibilidad al fármaco. Los pacientes con uremia también tienen sensibilidad tisular alterada a los efectos de los depresores del sistema nervioso central como las benzodiazepinas y los barbituratos, debido a alteraciones en la barrera hematoencefálica; efectos hemorrágicos con aspirina y warfarina debido a alteraciones en la mucosa gastrointestinal y en la función de las plaquetas; y efectos de sangrado por *carbenicilina*, *ticarcilina* y *moxalactama* debido a inhibición de la agregación plaquetaria.

Los fármacos que son inefectivos en enfermedad renal y también pueden agravar la falla del riñón incluyen al *probenecid* y a los diuréticos de tiazida; el *probenecid* puede aumentar la concentración de ácido úrico en los túbulos renales y causar nefropatía, y los derivados de tiazida, por disminuir la filtración glomerular.

**OTRAS ENFERMEDADES.** De acuerdo a bases teóricas, otras enfermedades asociadas con hipoalbuminemia podrían predisponer a los pacientes a reacciones adversas y a respuestas alteradas a fármacos que están enlazados a proteínas. (Tabla V)

**TABLA V**

**Condiciones Asociadas con Hipoalbuminemia**

|                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| Edad                                 | Enfermedad hepática     |
| Quemaduras                           | Síndrome nefrótico      |
| Cáncer                               | Deficiencia nutricional |
| Insuficiencia cardíaca               | Embarazo                |
| Enteropatía con pérdida de proteínas | Insuficiencia renal     |
| Enfermedades Inflamatorias           | Sepsia                  |
| Heridas                              | Stress                  |
| Inmovilización                       | Cirugía                 |

Adaptado de referencia 3.

**TABLA VI**  
**Influencia de las Enfermedades en las Reacciones Adversas a Fármacos.**

| <b>ENFERMEDAD</b>  | <b>FÁRMACO</b>  | <b>REACCIÓN ADVERSA</b>  |
|--|---|--|
| <b>Gastrointestinal</b><br>Úlcera Péptica                | Aspirina, corticosteroides, indometazina, fenilbutazona, piroxicam  | Riesgo de sangrado o perforación de la úlcera  |
| <b>Cardiovascular</b><br>Insuficiencia cardíaca          | $\beta$ -bloqueadores (el pindolol puede tener menos potencial debido a actividad simpaticomimética intrínseca = ASI)                             | Agravar o precipitar la insuficiencia cardíaca.  |
| <b>Cardiopulmonar</b><br>Isquemia miocárdica             | Digital<br>Antidepresores tricíclicos   | Toxicidad digitalica<br>Disturbios de la frecuencia cardíaca, ritmo y conducción.<br>Arritmias<br>Paros cardíaco |
| Bradicardia  | Digital<br>$\beta$ -bloqueadores (el pindolol puede tener menos potencial debido a ASI)<br>Lidocaína, procainamida, quinidina<br>Verapamil        |  |
| Hipertensión   | Anticonceptivos orales, vasoconstrictores<br>Fenotiazinas, nitratos, bloqueadores de calcio (verapamil, nifedipina)                               | Incremento en la presión sanguínea<br>Disminución en la presión sanguínea  |
| <b>Hematológica</b><br>Desórdenes del sangrado-hemofilia | Aspirina<br>Piroxicam   | Incremento de las hemorragias  |
| <b>Desórdenes Neurológicos</b><br>Miastenia gravis       | Aminoglucósidos<br>Quinidina, quinina   | Agrava la debilidad muscular<br>Parálisis  |
| Epilepsia  | Fenotiazinas<br>Antidepresores tricíclicos  | Bajo umbral de ataque  |
| Cerebrovascular<br>Enfermedad de Parkinson               | Ergotamina<br>Reserpina   | Episodios de Isquemia<br>Agrava la enfermedad de Parkinson   |
| <b>Reumática</b><br>Lupus sistémico.                     | Aspirina<br>fármacos  | Hepatitis<br>incrementa la incidencia de reacciones adversas   |
| <b>Hiperuricemia</b>                                     | Diuréticos de tiazida, furosemida   | Ataque de gota   |
| <b>Respiratorio</b><br>Asma                              | $\beta$ -bloqueadores (propranolol, timolol, nadolol).  | Broncoespasmos agudos  |
| Insuficiencia respiratoria                               | Analgésicos narcóticos  | Hipoventilación, paro respiratorio.  |
| <b>Desórdenes endocrinos</b><br>Diabetes mellitus        | Diuréticos de tiazida, furosemida, corticosteroides, anticonceptivos orales<br>Gemfibrozil, $\beta$ -bloqueadores (propranolol, timolol, nadolol) | Hiper glucemia; agrava el descontrol diabético<br>También prolongan la hipoglucemia                              |

**TABLA VI (Continuación)**

**Influencia de las Enfermedades en las Reacciones Adversas a Fármacos.**

| ENFERMEDAD                           | FÁRMACO                | REACCIÓN ADVERSA                |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| <b>Desórdenes endocrinos (cont.)</b> |                        |                                 |
| Hipotiroidismo                       | Digoxina, anestésicos  | Intensificación de la respuesta |
| Hipertiroidismo                      | Anticoagulantes orales | Intensificación de la respuesta |
| <b>Ocular</b>                        |                        |                                 |
| Glaucoma de ángulo agudo             | Anticolinérgicos       | Ataque de glaucoma              |

Modificado de referencia 3.

Otras enfermedades también tienen influencia en las RAF's. La tabla VI presenta un resumen de la influencia de las enfermedades en las reacciones adversas. Por ejemplo, los pacientes de linfoma tienen más del cuádruple de incidencia de neuropatía inducida por vincristina que otros pacientes de cáncer; se desconoce el mecanismo preciso, aunque las interacciones con otros agentes antineoplásicos pueden modificar la farmacocinética o el metabolismo de la vincristina y por ende afectar la toxicidad.

**5.3.5 Factores Genéticos**

Los factores genéticos predisponen a un individuo a RAF's impredecibles y explican algunas respuestas alérgicas. Hay dos tipos de mecanismos genéticos: *farmacocinéticos*, debidos a absorción, distribución y eliminación alteradas; y *farmacodinámicos*, debido a respuestas alteradas de los órganos blanco. Otros ejemplos de rasgos genéticos que influyen la incidencia de reacciones adversas involucran los grupos sanguíneos. Las mujeres con grupo sanguíneo A tienen una triple incidencia de desarrollar tromboembolia venosa al administrarse píldoras para el control de la natalidad y hay un incremento en la susceptibilidad a las arritmias cardíacas inducidas por digoxina en ciertos grupos sanguíneos. Ver tabla VII para observar algunos efectos de reacciones alteradas a fármacos causadas por factores genéticos.

**TABLA VII**

**Factores Genéticos y Respuestas Alteradas a Fármacos**

| <b>ENFERMEDAD</b>  | <b>FÁRMACO</b>   | <b>REACCIÓN ADVERSA</b>  |
|--|--|--|
| <i>Farmacocinéticos</i><br>Baja cantidad de pseudocolinesterasa plasmática | Succinilcolina   | Prolongado bloqueo neuromuscular que conduce a apnea   |
| Acetilador lento   | Isoniazida<br><br>Hidralazina<br><br>Procainamida<br><br>Fenelzina<br><br>Sulfasalazina  | Incremento en la incidencia de neuropatía periférica; síndrome parecido al Lupus Eritematoso Sistémico; mayor propensión a la toxicidad con fenitoína.<br><br>Aumento en la incidencia del síndrome parecido al LES.<br><br>Aumento en la incidencia del síndrome parecido al LES.<br><br>Mayor propensión a efectos secundarios.<br><br>Mayor propensión a efectos secundarios. |
| Acetilador rápido  | Isoniazida   | Mayor propensión a hepatitis   |
| <i>Farmacodinámicos</i><br>Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa | Aspirina<br>BAL (Dimetaprol)<br>Cloroquina<br>Cloranfenicol<br>Dapsona<br>Hidroxicloroquina<br>Ácido Nalidixico<br>Nitrofurantoina<br>Primaquina<br>Probenecid<br>Quinina<br>Quinidina<br>Sulfonamidas | Anemia hemolítica  |
| Deficiencia de metahemoglobina reductasa                                   | Acetaminofen<br>Anestésicos, tópicos<br>Benzocaina<br>Cloroquina<br>Dapsona<br>Nitritos<br>Primaquina<br>Sulfonamidas  | Metahemoglobinemia   |
| Anormalidades de la regulación del calcio                                  | Anestésicos en general (halotano)<br>Relajantes musculares (succinilcolina)  | Hiperpirexia maligna   |

Modificado de referencia 3.

### 5.3.6 Sexo

Se ha documentado una mayor incidencia de RAF's y más admisiones al hospital debidas a éstas en mujeres, en comparación con los hombres. En un estudio, la predominancia de mujeres se limitó a admisiones por hipersensibilidad (por ejemplo, erupciones cutáneas con ampicilina o cotrimoxazol), agranulocitosis con fenilbutazona y cloranfenicol, y reacciones secundarias (sangrado gastrointestinal con aspirina o corticosteroides, supresión de la médula ósea con antineoplásicos).

Las posibles razones para el aumento de incidencia de RAF's incluyen la observación de que las mujeres toman más fármacos que los hombres, la mayor sensibilidad de sus tejidos, y la existencia de diferencias relacionadas al sexo en la farmacocinética; estas últimas no son significativas y no necesitan cambiar la dosis de un fármaco como función del sexo.

Otros estudios muestran resultados completamente contrarios a los anteriores, y por lo tanto es improbable que el sexo sea un determinante mayor de la incidencia de reacciones adversas.

### 5.3.7 Nutrición

*El estado nutricional de un paciente es otro factor predisponente de reacciones adversas. Los mecanismos para explicar esta predisposición incluyen la interacción de fármacos y los nutrientes; deficiencias nutricionales, especialmente en el anciano y el alcohólico; y alteraciones en la farmacocinética en presencia de malnutrición.*

Hay cierto número de clases de interacciones fármaco-nutriente. Los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI) interaccionan con alimentos ricos en tiramina, como los quesos y los vinos añejados, para causar crisis hipertensivas con sangrado intracraneal; la tiramina, una amina supresora, no se metaboliza correctamente en presencia de tales inhibidores, lo que provoca la acumulación de un precursor de norepinefrina con efectos simpaticomiméticos.

Por otra parte, los alimentos pueden afectar la velocidad y la cantidad de absorción de los fármacos. Uno de los más comunes es la disminución en la absorción de la tetraciclina y el hierro causado por la leche y otros productos lácteos por medio de un efecto quelante del calcio; la leche también puede provocar la disolución prematura de medicamentos con cubierta entérica. Los alimentos ácidos puede destruir antibióticos ácido-lábiles como la ampicilina y la eritromicina.

A su vez, los fármacos pueden alterar la absorción de nutrientes tales como las vitaminas. Los anticonceptivos orales disminuyen la absorción de piridoxina y ácido fólico.

Los antineoplásicos dañan la mucosa del estómago causando anorexia, náusea y vómito creando problemas de peso y desórdenes de apetito. La mala nutrición puede causar hipoproteinemia que tiende a aumentar las reacciones adversas de algunos fármacos que se unen fuertemente a ésta.

## **5.4 FACTORES EXTRÍNSECOS**

La temperatura ambiente y la terapia múltiple pueden influenciar la incidencia de reacciones adversas.

### **5.4.1 Temperatura Ambiente**

Este factor se ha citado como un predisponente de reacciones adversas; los fármacos con actividad anticolinérgica significativa, como la atropina, antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina) y los antidepresores tricíclicos (amitriptilina) han precipitado insolaciones en climas cálidos y húmedos. Estos fármacos pueden disminuir e inhibir el mecanismo periférico de sudación. Los antipsicóticos y antidepresores tricíclicos pueden también dañar la termoregulación central; de este modo, pueden abolir el mecanismo de regulación térmica al frío y precipitar un estado hipotérmico



a bajas temperaturas. El anciano enfermo, el fatigado, y aquellos que experimentan tensión son susceptibles a los efectos de la temperatura sobre la respuesta a los fármacos.

Hay otros ejemplos de RAF's relacionados a factores ambientales. Los antibióticos tales como la tetraciclina pueden exagerar una quemadura solar y producir fotosensibilidad. La isotretinoína puede potenciar el desarrollo de conjuntivitis por el viento y polvo.

#### **5.4.2 Terapia con Varios Fármacos**

Las RAF's son más frecuentes en pacientes que toman varios fármacos. En promedio, un paciente recibe al menos 9 medicamentos durante la hospitalización; se ha reportado una tasa de 4.2 % cuando se usan de 0 a 5 fármacos, 7.4 % para 6 a 8 fármacos administrados, 24.2 % cuando son de 11 a 15, 40 % para 16 a 20 fármacos, y 45 % para más de 21 fármacos administrados.

Se ha estimado que el 6.9 % de las reacciones adversas se deben a interacciones entre fármacos; las reacciones también se debe parcialmente a los procesos múltiples severos que existen en estos pacientes.

Se han notado RAF's entre fármacos químicamente similares; un paciente que tiene una reacción alérgica a un fármaco tiene un mayor riesgo de sufrir una reacción cruzada a un fármaco químicamente similar. Por ejemplo, un paciente hipersensible a aspirina puede no ser capaz de tolerar otros antiinflamatorios no esteroideos como el difunisal, el ibuprofen y el piroxicam.

# **EVALUACIÓN CLÍNICA DE FÁRMACOS**

# VI. EVALUACIÓN CLÍNICA DE FÁRMACOS

## 6.1 INTRODUCCIÓN

Debido a que el punto final de casi todo el desarrollo de un fármaco es introducir nuevas formas de tratar las enfermedades del ser humano, la investigación clínica representa un paso vital en el proceso de desarrollo. La información obtenida de los estudios farmacocinéticos y las evaluaciones iniciales de seguridad pueden ya sea empujar un proyecto hacia adelante a las fases clínicas finales (donde se evalúan eficacia y seguridad a largo plazo) o detener abruptamente el proceso entero de desarrollo.

En el tema que nos ocupa, nos interesan sobre todo esas fases finales de investigación clínica donde se evalúa seguridad y eficacia; es importante conocer el proceso completo de evaluación clínica de fármacos para poder definir que función podría tener dentro de un protocolo de selección de medicamentos.

## 6.2 PASOS DEL DESARROLLO CLÍNICO DE UN FÁRMACO

Antes que un fármaco nuevo pueda ser aplicado en seres humanos, existen varias fases de desarrollo preclínico; las moléculas prometedoras se identifican originalmente por equipos de investigación básica compuestos de químicos, farmacólogos, biólogos y bioquímicos. Después de la identificación inicial, se elige uno de varios compuestos para realizar evaluaciones farmacológicas secundarias así como toxicología aguda y subcrónica en modelos animales. Si el compuesto prueba ser farmacológicamente activo y seguro al menos en dos especies no humanas, se continúa con el proceso siguiente.

### 6.2.1 *Fase I*

Los objetivos principales de esta fase son recolectar información de seguridad preliminar y evaluar la farmacología clínica del compuesto<sup>15</sup>. Los sujetos de prueba normalmente son voluntarios sanos, aunque existen ciertas excepciones en las siguientes circunstancias: la enfermedad que se espera curar con el fármaco es amenazante de la vida, o la toxicidad esperada del fármaco expondría al sujeto a un riesgo innecesario. Por ejemplo, si el fármaco en estudio tiene una oportunidad de tratar exitosamente un paciente cuya enfermedad "huérfana"<sup>16</sup> es fatal, su enrolamiento en esta fase sería beneficioso; por otra parte, enrolar a un voluntario sano para estudiar un anticancerígeno con hepatotoxicidad conocida sería éticamente inapropiado.

Sin embargo, como regla general el estudio de la fase I se realiza con voluntarios sanos a los que se les administran dosis únicas del fármaco en estudio; las dosis iniciales varían generalmente entre la quinta y la vigésima parte de la dosis terapéutica anticipada y procede hasta el punto en que se observan claros efectos farmacológicos o hasta que se obtienen efectos adversos inaceptables; durante este tiempo, se monitorea a los sujetos muy cuidadosamente y con atención particular al estado de sus órganos vitales, química sanguínea, hematología, signos vitales y síntomas reportados por los pacientes mismos. Si se determina una dosis aceptable, se comienzan estudios de dosis múltiple con parámetros de seguridad tales como niveles sanguíneos y exámenes clínicos regulares.

Otros aspectos importantes de los estudios de Fase I, para establecer rangos de seguridad de la dosis, son los siguientes:

#### **1. Biodisponibilidad:** ¿cuánto del fármaco realmente está disponible fisiológicamente?

---

<sup>16</sup> Enfermedad rara, probablemente de etiología desconocida, padecida por muy pocas personas en el mundo y que por lo tanto no ha sido investigada a fondo. Los fármacos huérfanos se utilizan para tratar esas enfermedades. (Cato A., Lai, A. Y Sutton, R., *Clinical Evaluation of Drugs*, en la *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Swarbrick y Boylan, Eds. Marcel Dekker Inc., New York, 1988, pags 457-481.

2. **Farmacocinético:** después de que se administra, ¿Adonde va el fármaco y cómo se mueve a través del sistema fisiológico?
3. **Metabolismo:** ¿Qué productos resultan de la degradación del fármaco? ¿Tales productos son útiles, tóxicos o benignos?

### 6.2.2 Fase II

Cuando se ha establecido un intervalo de dosificación seguro por medio de las pruebas anteriores, se pueden iniciar los estudios de la Fase II, cuyos objetivos principales son establecer la eficacia en poblaciones pequeñas de pacientes, para definir la dosis terapéutica más efectiva, y recolectar datos adicionales de seguridad y farmacocinética<sup>1</sup>.

Los estudios iniciales generalmente se conducen de una manera abierta y se limitan a un marco de tiempo en el cual se puede determinar la eficacia. *Abierto* significa que todos los pacientes en la prueba reciben el fármaco en estudio y saben que están recibiendo un medicamento y no un placebo. El *diseño abierto* también significa que tanto el paciente como el médico saben que fármaco están tomando; debido a que los pacientes a menudo metabolizan los fármacos de manera diferente que los voluntarios sanos (debido a la fisiopatología de la enfermedad y/o a los medicamentos concomitantes) la farmacocinética y metabolismo deben ser cuidadosamente determinados. Por ejemplo, el vericonio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante con una vida media relativamente corta. Se elimina principalmente por vía del hígado en personas normales; sin embargo, la vida media del vericonio es mucho mayor en pacientes con hígados cirróticos.

Los estudios de la Fase II también suministran un lugar apropiado para comenzar la búsqueda de nuevas indicaciones. Por ejemplo, cuando los beta bloqueadores se introdujeron primero para la angina de pecho, uno de los efectos colaterales percibidos fue una disminución de la tensión arterial; la disminución de la presión arterial es ahora una de las indicaciones principales de los beta bloqueadores.

### 6.2.3 Fase III

Después de los estudios anteriores que establecen las dosis terapéuticas, farmacología clínica y propiedades toxicológicas - y si todavía es un fármaco prometedor - se hace la decisión de entrar en la fase III, uno de cuyos objetivos es usar el fármaco en una mayor población y por un mayor período de tiempo; esto ayudará a identificar efectos colaterales menos comunes así como para determinar experiencias adversas que se desarrollen más tarde. Además se hacen en esta fase estudios especiales diseñados para evaluar y cuantificar efectos específicos del fármaco - tales como somnolencia y coordinación defectuosa. También se utilizan para identificar la población o subpoblación más apropiada para el fármaco en estudio y establecer un lugar para el fármaco en su clase terapéutica. Quizás el fármaco este mejor indicado para poblaciones geriátricas o tal vez se prefiera como tratamiento de segunda elección para gente que no responde al fármaco de elección.

A veces se desarrolla un fármaco en una clase terapéutica que ya tiene alternativas efectivas, pero el compuesto en investigación puede tener un mejor perfil de seguridad que sus competidores: por ejemplo, las pruebas clínicas con cimetidina demostraron un mejor perfil de efectos colaterales sobre otros antiulcerosos tales como la propantelina, debido a que a la primera le falta el severo efecto anticolinérgico que es común en la segunda<sup>16</sup>.

Las pruebas clínicas de la Fase III garantizan la cercana inspección de las interacciones medicamentosas, puesto que muchas veces los pacientes requieren de una terapia concomitante. Por ejemplo, los antiácidos reducen la absorción de digoxina mientras que los antibióticos, inactivando el metabolismo del intestino, incrementan la absorción de digoxina<sup>17</sup>. Esta información es importante que la tengan los médicos cuando prescriben un fármaco para sus pacientes. De manera similar, los regímenes de dosificación pueden variar entre las poblaciones de pacientes y por lo tanto deben definirse más rigurosamente durante estos estudios. Debido a que los ancianos tienen la función renal disminuida y la mayoría de los fármacos son excretados por esta vía, los pacientes geriátricos no requieren una dosis tan alta como las poblaciones más jóvenes. También, se están identificando subpoblaciones por sensibilidad del órgano terminal. Por ejemplo, a través de las pruebas de fase III se descubrió que era más probable que los antiarrítmicos sean pro-

arrítmicos en pacientes con severa enfermedad cardíaca a diferencia de los pacientes con otro tipo de arritmias no complicadas; por lo tanto, la dosificación apropiada de estos fármacos podría muy bien depender del funcionamiento ventricular del paciente<sup>18</sup>.

Las mayoría de las primeras pruebas clínicas se realizan en centros médicos universitarios con especialistas en ciertas áreas de la medicina. Sin embargo, cuando los compuestos de estudio sean comercializados, los médicos generales los recetarán también. Por lo tanto, es importante que durante los estudios de Fase III también los médicos generales estén incluidos, puestos que son los que generarán el mayor número de recetas.

Con el objeto de que el desarrollo comercial del fármaco valga más la pena, es adecuado considerar en los estudios una estrategia de indicaciones múltiples así como el desarrollo de pruebas clínicas en otros países, dado el clima internacional actual del desarrollo de fármacos. Por ejemplo, se ha encontrado que el Wellbutrin, un antidepresivo de segunda generación, también es útil en trastornos de déficit de atención en niños. Pruebas sobre esta nueva indicación fueron planeadas e instituidas durante los estudios de la fase III<sup>19</sup>.

#### **6.2.4 Fase IV**

Los estudios de Fase IV marcan un tiempo donde se observan cambios en el enfoque metodológico de la investigación clínica; mientras los estudios de las primeras 3 fases se conducen prospectivamente usando pacientes cuya entrada en el estudio depende de criterios estrictos de inclusión y exclusión, los estudios de Fase IV utilizan principalmente diseños basados en la observación y no exclusivos<sup>20</sup>. También durante la Fase IV ocurre la farmacovigilancia postmarketing, es decir, después de la comercialización en masa del fármaco.

La recolección de datos en las pruebas clínicas realizadas antes de la comercialización es un estudio científico extenso donde la regla es una serie de trabajos hematológicos, pruebas especiales de laboratorio y cuidadoso monitoreo fisiológico. Sin embargo, los estudios que nos ocupan se dirigen a poblaciones mucho mayores de pacientes (típicamente 5,000 a 10,000 o más). Un número tan grande requiere una recolección de datos limitada con un énfasis en información de seguridad; tales estudios se complementan por reportes espontáneos de efectos adversos. El gran número de pacientes en las poblaciones de las pruebas de Fase IV hace más fácil a los investigadores determinar efectos adversos raros y puede ayudar a identificar poblaciones que están en riesgo particular de ciertos efectos colaterales. Por ejemplo, un fármaco para la cefalalgia obtenido de productos animales podría causar más efectos adversos en pacientes con dolor de cabeza que sufren asma que con respecto a otros pacientes. Los pacientes asmáticos a veces son alérgicos a proteínas animales; en la Fase IV se puede encontrar una relación entre pacientes asmáticos y las reacciones alérgicas a fármacos derivados de productos animales. Otras tendencias demográficas debidas a la localización geográfica, al sexo y a la raza, por ejemplo, también se pueden determinar de la farmacovigilancia postmarketing.



# **ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

# VII. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

## 7.1 GENERALIDADES

En general la Estabilidad de Medicamentos es un parámetro que hasta hace tiempo, era probado de manera arbitraria por cada laboratorio fabricante. De hecho la misma definición de Estabilidad era ambigua. Sin embargo al comenzar la década de 1990 diversas Instituciones, tales como, la Secretaría de Salud, la Asociación Farmacéutica Mexicana y el Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos, entre otros, se abocaron a definir una Norma. El resultado fue la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. “Esta Norma se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados”<sup>21</sup>.

“El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad, y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él”<sup>21</sup>.

“Todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben de tener fecha de caducidad y ésta no debe exceder a los 5 años de la fecha de fabricación”<sup>21</sup>.

Los Estudios de Estabilidad:

- Deben garantizar calidad, eficacia y seguridad para el usuario, donde quiera que se encuentre.
- Deben ser la base de la documentación técnica de registro, donde quiera que se realice.
- Deben proporcionar información al que desarrolla, produce, controla la calidad, almacena, distribuye, administra, usa y regula el fármaco y el medicamento.
- Son responsabilidad del fabricante y del titular del registro del medicamento,
- Los datos y registros originales deben conservarse para cualquier inspección.
- Se debe buscar cooperación y entendimiento con Autoridades Sanitarias.

## 7.2 DEFINICIONES

**“Condiciones de almacenamiento particulares.** Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento”<sup>21</sup>.

**“Condiciones de almacenamiento normales.** La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15°C y 30° C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación”<sup>21</sup>.

**“Estabilidad.** Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados”<sup>21</sup>.

**“Estudios de Estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas,

químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz”<sup>21</sup>.

**“Estabilidad Acelerada.** Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento”<sup>21</sup>.

**“Estudios de Estabilidad a Largo Plazo (Tiempo Real).** Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares”<sup>21</sup>.

**“Estudios de Anaquel.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas”<sup>21</sup>.

**“Fecha de Caducidad.** Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el período de caducidad”<sup>21</sup>.

**“Período de caducidad.** Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este período no debe exceder de 5 años”<sup>21</sup>.

**“Período de Caducidad Tentativo.** Es el período de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto”<sup>21</sup>.

**“Lote.** Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad”<sup>21</sup>.

**“Lote Piloto.** Fabricación de un medicamento por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización”<sup>21</sup>.

**“Lote de Producción.** Lote destinado para los fines de comercialización”<sup>21</sup>.

**“Método Analítico Indicativo de Estabilidad.** Método Analítico Cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión”<sup>21</sup>.

**“Protocolo de Estabilidad.** Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de los análisis)”<sup>21</sup>.

**“Envase Primario.** Recipiente o material que está en contacto con el medicamento”<sup>21</sup>.

**“Envase Secundario.** Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario”<sup>21</sup>.

### **7.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA**

“Los estudios de estabilidad acelerada son: “Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:”<sup>21</sup>

**TABLA VIII**  
**A.- Medicamentos con Fármacos nuevos**

**Tiempo: 180 días**

| Condiciones de Almacenamiento  | Análisis                |
|--|-------------------------|
| 40°C ± 2°C con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas. | 30,60,90 y 180 días.    |
| 40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.                    | 30,60,90 y 180 días.    |
| 30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.                                 | Inicial, 90 y 180 días. |

**TABLA IX**  
**B.- Medicamentos con fármacos conocidos:**

**Tiempo: 90 días**

| Condiciones de Almacenamiento  | Análisis           |
|--|--------------------|
| 40°C ± 2°C con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas. | 30,60 y 90 días.   |
| 40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.                    | 30,60 y 90 días.   |
| 30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas                                  | Inicial y 90 días. |

El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable: Evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales, durante un período de tres meses con análisis inicial y final.

## 7.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

“Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente”<sup>21</sup>.

## 7.5 ESTUDIOS DE ANAQUEL

“El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente.”<sup>21</sup>

| Número de lotes fabricados por año | Número de lotes analizados por año |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 a 20                             | 1                                  |
| más de 20                          | 2                                  |

## 7.6 REPORTES DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

“Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben proporcionar la siguiente información.”<sup>21</sup>

### 7.6.1 Información General del Medicamento

- a) Denominación distintiva o marca comercial.
- b) Forma farmacéutica y concentración.
- c) Proveedor del fármaco.
- d) Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño del lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos.

### **7.6.2 Información General, Especificaciones, y Métodos Analíticos**

- a) Límites de aceptación justificados para las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas, así como la presencia en su caso, de el o los productos de degradación en forma cualitativa y/o cuantitativa.
- b) Metodología utilizada para cada parámetro medido.
- c) Información de la linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad del método analítico de estabilidad.

### **7.6.3 Protocolo del Estudio**

- a) Descripción del estudio, incluyendo:
  - Número de lotes seleccionados.
  - Tiempos de muestreo.
  - Para medicamentos que deben ser reconstituídos datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.
- b) Condiciones de Almacenamiento.

### **7.6.4 Análisis de los Datos y Conclusiones**

- a) Evaluación de los datos incluyendo cálculos, si procede.
- b) Proposición de la fecha de caducidad y justificación.



- c) En el caso de determinar la potencia por método químico, en productos biológicos, se debe demostrar su equivalencia con el método biológico.**
  
- d) Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.**
  
- e) Bibliografía.**

**CONCEPTOS**

**GENERALES**

**DE LOS**

**ANTICONCEPTIVOS**

# VIII. CONCEPTOS GENERALES DE LOS MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS

## 8.1 FISIOLÓGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO<sup>22</sup>

La comprensión de los mecanismos involucrados en la regulación hormonal del ciclo menstrual normal es esencial para comprender la anticoncepción en mujeres. Los folículos no desarrollados de los ovarios están presentes desde el temprano desarrollo fetal. Cada folículo consiste de un oocito (óvulo sin desarrollar) rodeado por una capa simple de células. Los oocitos están en una fase de descanso que durará hasta la pubertad, cuando ocurre el estímulo para un desarrollo adicional. En la pubertad, la activación hipotalámica y pituitaria causa cambios cíclicos en el ovario que a su vez afectan el endometrio y el cuello uterino. La manipulación de las relaciones hormonales durante el ciclo menstrual es la base de la anticoncepción hormonal.

Hasta que su número (alrededor de dos millones) está terminado, los folículos crecen bajo una variedad de circunstancias fisiológicas, incluyendo ciclos ovulatorios y anovulatorios. El estímulo para el desarrollo folicular y el ciclo menstrual normal depende de la secreción pulsante de la hormona liberadora de gonadotropina (GRH) del hipotálamo en un rango cambiante pero crítico de frecuencia y concentración. La GRH es responsable de estimular la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas específicas (gonadotropinas) de la pituitaria anterior. Estas gonadotropinas, la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), dirigen eventos en los folículos ováricos que resultan en la producción de un óvulo fértil. También se secreta prolactina de la pituitaria anterior. Mientras que se espera una baja concentración de prolactina en el ciclo menstrual normal, la concentración elevada de prolactina puede alterar el ciclo conduciendo a una falla en la ovulación. Aunque los folículos comienzan a crecer independientemente del control de las gonadotropinas, la FSH y la LH son necesarias para que un folículo se desarrolle totalmente y produzca estrógeno (específicamente estradiol) y progesterona. Las hormonas ováricas causan cambios secuenciales en el endometrio que sostienen un medio ambiente adecuado para el crecimiento de un óvulo fertilizado dentro del útero si la concepción

ocurre. Con relación a los eventos en el ovario, el ciclo puede dividirse en tres fases: la fase folicular, ovulación, y la fase luteal. Los eventos en el útero pueden dividirse en las fases menstrual, proliferativa y secretoria con las primeras dos correspondiendo temporalmente a la fase folicular, y la última coincidiendo con la fase luteal.

### **8.1.1 Fase Folicular (Menstrual y Proliferativa)**

El desarrollo folicular empieza durante el flujo menstrual cuando las concentraciones de FSH son altas. La fase folicular o proliferativa termina con la ovulación de generalmente un sólo folículo llamado el folículo dominante. Conforme la concentración de FSH se eleva al final del ciclo previo, una serie de eventos hormonales que duran entre 10 y 14 días maduran al folículo dominante y causa la degeneración o atresia de los folículos remanentes alistados durante el ciclo.

Una vez que un folículo ha recibido estimulación de la FSH, debe continuar siendo estimulado por la FSH o morir. Una vez que comienza en el folículo el crecimiento estimulado por gonadotropina, éste se alarga y desarrolla otras capas de células capaces desarrollar adicionalmente receptores para la FSH y la LH, así como de sintetizar estradiol, progesterona y andrógenos. El estradiol incrementa sus propios receptores foliculares, estimula el crecimiento celular (independiente de la FSH) y amplifica la acción del LSH en el folículo. Los folículos en desarrollo causan una elevación en el nivel de estradiol que sirve para detener el flujo menstrual del ciclo previo, engrosa el revestimiento endometrial del útero, incrementa el tamaño de la glándula uterina, y adelgaza el moco cervical. Los folículos que reciben la mayor estimulación por FSH tendrán la mayor velocidad de proliferación celular y producirán las concentraciones más altas de esatradiol. La FSH también regula un sistema enzimático de aromataza que convierte andrógenos a estrógenos en los folículos. Los folículos que se vuelven androgénicos no sobreviven. Por lo tanto, los folículos con la mayor estimulación por FSH tendrán el menor cociente andrógeno/estrógeno.

Mientras el estrógeno influencia positivamente la acción de la FSH dentro del folículo en maduración, una elevación en la concentración sérica de estradiol tiene una retroalimentación negativa sobre la liberación de FSH en el nivel hipotalámico-pituitario, conduciendo a un menor soporte de la FSH para los otros folículos menos desarrollados. La atresia de los folículos no dominantes es paralela a la elevación de la concentración de estrógeno en plasma. Se puede observar al folículo dominante desde el día 5 o 7 del ciclo, correspondiendo con la caída gradual de los niveles de FSH observada a mitad de la fase folicular. Sin embargo, la exposición a estrógeno exógeno en las concentraciones encontradas en los anticonceptivos orales (ACOs) puede inducir la atresia del folículo dominante reduciendo las concentraciones de FSH por debajo del nivel crítico de sostenimiento.

La FSH, con estrógeno como coordinador, también es responsable de la producción de receptores de LH en el folículo dominante. Éste último produce cantidades de estradiol en aumento hasta alcanzar un pico aproximadamente 24 a 36 horas antes de la ovulación. Conforme la concentración de estrógeno se incrementa lentamente, la secreción de las gonadotropinas disminuye, pero continúa para acumularse dentro de la pituitaria. A una concentración crítica de estradiol (mayor que 200 pg por al menos 50 horas) se dispara la GRH, conduciendo a un resurgimiento a medio ciclo de LH y FSH. Si la LH se presenta prematuramente en un folículo en maduración, la proliferación celular disminuye, sobrevienen cambios degenerativos, y se elevan los niveles de andrógeno intrafolicular. Mientras que suministra el estímulo ovulatorio al folículo dominante, la onda de LH asegura la atresia de los folículos remanentes con su menor contenido de estrógeno y FSH. La LH también promueve la producción de progesterona del folículo dominante. Un incremento en los niveles de circulación de la progesterona, específicamente la 17-OH-progesterona, ocurre de 12 a 17 horas antes de la ovulación. Sin embargo, si se administra progesterona exógena (como en los ACOs) antes de que exista suficiente estrógeno o en dosis altas, la ola de LH a mitad del ciclo puede ser bloqueada.

### 8.1.2 Ovulación

La ovulación es dependiente tanto de niveles adecuados de gonadotropina como de un folículo lo suficientemente maduro para responder a un estímulo apropiado. A pesar de que existe una variación considerable de ciclo a ciclo, se estima que la ovulación ocurre aproximadamente de 10 a 12 horas después del pico de LH y de 24 a 36 horas después de la concentración pico de estradiol. La onda de LH, que ocurre de 28 a 32 horas antes de la ruptura del folículo, es el indicador clínico más útil de la próxima ovulación.

La progesterona puede incrementar la distensibilidad de la pared del folículo, que es necesaria para acomodar el fluido que se va acumulando. Enzimas proteolíticas y prostaglandinas parecen ser necesarias para la ruptura folicular del ovario.

Tan pronto como el folículo se rompe, al liberar el óvulo, la concentración de estradiol plasmática disminuye dramáticamente. Esta caída en estrógeno puede estar relacionada a la retroregulación de los receptores de LSH inducida por la misma hormona en el folículo o a una acción inhibitoria de la progesterona aparecida a mitad del ciclo sobre la adicional proliferación celular. El mecanismo real del retiro de LH no se conoce.

### 8.1.3 Fase Luteal o Secretoria

Después de la ruptura del folículo y la liberación del óvulo, las células foliculares luteinizadas restantes se convierten en el cuerpo lúteo que es capaz de sintetizar andrógeno, estrógeno y progesterona. Las concentraciones de progesterona y estradiol del cuerpo lúteo alcanzan un máximo hacia el día 8 o 9 después de la ovulación. Progesterona, la hormona ovárica más abundante durante la fase luteal, antagoniza la acción del estrógeno a través de la reducción de los receptores de estrógeno así como inhibiendo la liberación de gonadotropina a nivel hipotalámico. Las acciones de retroalimentación negativa del estrógeno y la progesterona sobre las

gonadotropinas inhiben un nuevo crecimiento folicular durante la fase luteal. La progesterona también estimula a las glándulas en el endometrio para que liberen una secreción rica en glucógeno que prepara al útero para recibir al óvulo fertilizado y causa que el moco cervical se vuelva más viscoso.

El tiempo de vida y la capacidad productora de hormonas del cuerpo lúteo depende de la presencia continua de pequeñas cantidades de LH. Aunque la longitud de la fase folicular varía grandemente de ciclo a ciclo, el período de tiempo desde el aumento de concentración de LH en la mitad del ciclo a la menstruación (13 a 15 días) es la porción menos variable del ciclo. Las funciones del cuerpo lúteo declinan rápidamente 9 u 11 días después de la ovulación por un mecanismo desconocido que se piensa involucra estrógeno. El estrógeno de la fase luteal también puede ser necesario para preparar al endometrio a la estimulación de la progesterona después de la ovulación. Se requiere estrógeno para la síntesis de los receptores de progesterona; sin adecuada estimulación por estrógeno, el contenido de receptores de progesterona puede ser inadecuado y causar infertilidad o aborto prematuro.

A menos que ocurra la fertilización, el cuerpo lúteo generalmente degenera. Conforme la concentración de progesterona disminuye, el revestimiento endometrial no puede mantenerse y se desprende parcialmente, comenzando otro ciclo menstrual. Con el embarazo, el cuerpo lúteo se mantiene por acción de la gonadotropina coriónica humana (GCH) que aparece primeramente a los 9 a 13 días después de la ovulación, lo cual previene la regresión luteal. La GCH mantiene la vital producción hormonal del cuerpo lúteo hasta que la génesis de esteroides por la placenta está bien establecida, hacia las semanas 6-8 de gestación.

## 8.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS

### 8.2.1 Generalidades de Efectividad Comparativa

Los métodos más comúnmente usados de anticoncepción reversible incluyen anticonceptivos orales, condones, espermicidas, retiro, el diafragma, abstinencia periódica y el dispositivo intrauterino (DIU). Estos métodos difieren en su efectividad relativa, seguridad y aceptabilidad por la paciente. Es difícil determinar la eficacia real de cualquier método anticonceptivo debido a que muchos factores afectan la falla en anticoncepción (Tabla X); un determinante importante de la falla en la anticoncepciones la motivación de la usuaria para prevenir el embarazo. Otros factores incluyen la capacidad biológica inherente de la pareja para concebir, la frecuencia del intercambio sexual, y que tan bien la usuaria sigue las instrucciones.

### 8.2.2 Métodos Hormonales de Anticoncepción

Los anticonceptivos orales (ACO o CPO) son usados por aproximadamente 13.2 millones de mujeres, haciéndolos el método más popular de anticoncepción reversible en Estados Unidos; también son un método altamente reversible de control de la natalidad.



**TABLA X**  
**Resultados del Uso de Anticonceptivos en Estados Unidos, Durante el Primer Año de Uso y Tasas de Continuación de Métodos Después del Segundo Año.**

| Método (1)                | % de mujeres que experimentaron embarazo accidental en el primer año de uso |                            |  | % de mujeres que continuaron usando el método después del primer año <sup>1</sup> |                            |
|---------------------------|---|----------------------------|--|---|----------------------------|
|                           | Mínimo esperado <sup>2</sup><br>(2)   | Típico <sup>3</sup><br>(3) | Más bajo reportado <sup>4</sup><br>(4) | Excluyendo embarazo<br>(5)  | Incluyendo embarazo<br>(6) |
| Suerte <sup>5</sup>       | 85  | 85                         | 43.1                                   |   |                            |
| Espemicidas <sup>6</sup>  | 3   | 21                         | 0 0                                    | 55  | 43                         |
| Abstinencia periódica     |   | 20                         |  | 84  | 67                         |
| Calendario                | 9   |                            | 14.4 <sup>8</sup>                      |   |                            |
| Método de Ovulación       | 3   |                            | 10 5 <sup>8</sup>                      |   |                            |
| Sintotérmico <sup>7</sup> | 2   |                            | 12.6                                   |   |                            |
| Postovulación             | 1   |                            | 2.0                                    |   |                            |
| Retiro                    | 4   | 18                         | 6 7 <sup>8</sup>                       |   |                            |
| Casco <sup>9</sup>        | 6   | 18                         | 8 0                                    | 77  | 63                         |
| Espónja                   |   |                            |  |   |                            |
| Mujeres con hijos ant     | 9   | 28                         | 27.7                                   | 73  | 64                         |
| Nuliparas                 | 6   | 18                         | 13.9                                   | 73  | 73                         |
| Diafragma <sup>1</sup>    | 6   | 18                         | 2.1                                    | 69  | 57                         |
| Condon <sup>10</sup>      | 2   | 12                         | 4 2                                    | 73  | 64                         |
| DIU                       |   | 3                          |  | 75  | 73                         |
| Progestasert              | 2.0   |                            | 1.9                                    |   |                            |
| Cobre T380A               | 0.8   |                            | 0.5                                    |   |                            |
| CP orales                 |   | 3                          |  | 75  | 73                         |
| Combinados                | 0.1   |                            | 0 0                                    |   |                            |
| Progestágeno sólo         | 0.5   |                            | 1 1                                    |   |                            |
| Progestágeno inyectable   |   |                            |  | 70  | 70                         |
| DMPA                      | 0.3   | 0.3                        | 0.0                                    |   |                            |
| NET                       | 0.4   | 0.4                        | 0.0                                    |   |                            |
| Implantes                 |   |                            |  | 90  | 90                         |
| NORPLANT (6 cápsulas)     | 0.04  | 0.04                       | 0.0                                    |   |                            |
| NORPLANT (2 bastones)     | 0.03  | 0.03                       | 0 0                                    |   |                            |
| Esterilización Femenina   | 0.2   | 0.4                        | 0.0                                    |   |                            |
| Esterilización Masculina  | 0.1   | 0.15                       | 0.0                                    |   |                            |

<sup>1</sup> Entre parejas que intentaban evitar el embarazo, el porcentaje que sigue usando un método por un año, bajo las suposiciones alternativas de que ninguna se embarazó (col 5) y de que la proporción que se embarazó está dada en la columna 2 (col 6)

<sup>2</sup> Entre parejas que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez) y que lo usan *perfectamente* (de manera consistente y correcta); es la mejor conjetura del porcentaje esperado que experimenten embarazo accidental durante el primer año si no se detienen de usarlo por alguna otra razón.

<sup>3</sup> Entre parejas *típicas* que comienzan a usar un método (no necesariamente por primera vez), el porcentaje que experimentan embarazo accidental durante el primer año si no se detienen de usarlo por alguna otra razón.

<sup>4</sup> En la literatura de fallas contraceptivas, el porcentaje *más bajo reportado* que experimentó embarazo accidental durante el primer año de uso (no nec. por primera vez) si no se detienen de usarlo por alguna otra razón. Sin embargo, véase nota h.

<sup>5</sup> El % más bajo esperado y el típico se basaron en datos de poblaciones donde no se usa anticoncepción y de mujeres que cesan de usarla para embarazarse. Es una suposición del porcentaje que concebiría de las mujeres que ahora confían en métodos reversibles de anticoncepción si los abandonaran. El % más bajo esperado se basa en mujeres de EU que no utilizan ningún método pese a no desear el embarazo; este grupo está seleccionado por baja fecundidad o baja frecuencia coital, y alguna fracción se puede tomar como variante no reportada de la abstinencia periódica.

<sup>6</sup> Espumas y supositorios vaginales.

<sup>7</sup> Método de Ovulación suplementado con calendario en la fase preovulatoria y temperatura basal en la postovulatoria

<sup>8</sup> Demasiado bajo, debido a que la tasa se basa en más de un año de exposición

<sup>9</sup> Con crema o jalea espermicida.

<sup>10</sup> Sin espermaticida

### 8.2.2.1 *Composición y Formulación*

Los ACOs generalmente contienen ya sea una combinación de un estrógeno sintético y una progestina sintética, o una progestina sola. El estrógeno y/o la progestina inhiben la ovulación y alteran el moco cervical suprimiendo la producción de FSH y la onda de LH a medio ciclo.

El primer anticonceptivo oral, Enovid 10, introducido al mercado en 1960, contenía tanto estrógeno como progestina en dosis constantes a través del ciclo; el uso de esta combinación monofásica se incrementó hacia 1963, cuando se reportaron numerosos casos de tromboembolia; los efectos adversos originalmente se atribuyeron al componente estrogénico y, como resultado, la dosis disminuyó progresivamente.

En 1960, salió al mercado una forma “secuencial” de anticonceptivo (Oracon, C-Quens) que contenía sólo estrógeno en la primera porción con progestina añadida en la segunda fase; este tipo de CPO se asoció con un aumento en el riesgo de embarazo y con carcinoma endometrial, y como resultado en 1976 el fabricante removió voluntariamente este producto del mercado.

El producto con sólo progestina (“minipíldora”) también se produjo en 1960 y todavía está disponible, pero se utiliza solamente por aquellas mujeres que no pueden tomar un producto que contenga estrógenos. Estos productos son menos efectivos que la combinación y se asocian con sangrado irregular y un aumento en la frecuencia de quistes ováricos. También hay un aumento en el riesgo de embarazo ectópico asociado con su uso, puesto que la dosis de progestina puede no bloquear la ovulación. Este producto debe administrarse diariamente (sin días libres) para mantener su eficiencia contraceptiva.

Los productos de “combinación” actualmente disponibles en el mercado son modificaciones de los productos originales, que contienen aproximadamente la quinta parte del estrógeno y la décima parte de la dosis de progestina que los medicamentos antiguos. Más recientemente, el reconocimiento de que muchos efectos secundarios se relacionan con la progestina, ha resultado en intentos de disminuir adicionalmente la dosis de progestina. Esta es la razón detrás del

desarrollo de formulaciones multifásicas (bifásicas y trifásicas) donde varían las dosis de estrógeno y progestina durante dos o tres porciones del ciclo.

### 8.2.2.2 Componentes de los Anticonceptivos Orales

Comúnmente se utilizan dos compuestos estrogénicos en los ACOs: etinilestradiol (EE) y mestranol. Ambos son moléculas sintéticas que difieren solamente en la presencia de un grupo metilo unido al mestranol en el sitio C-3. El mestranol, que debe convertirse en el hígado a EE antes de ser farmacológicamente activo, se estima que es 50 % menos potente que el EE.<sup>23</sup>

Seis progestinas se utilizan comúnmente en ACOs, que incluyen al diacetato de etinodiol, noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, norgestrel y su isómero activo levonorgestrel. Las progestinas varían en su actividad progestacional; el norgestrel es de 5 a 10 veces más potente y el levonorgestrel de 10 a 20 veces más potente que la noretindrona. La noretindrona, acetato de noretindrona y el diacetato de etinodiol son equipotentes. Las progestinas difieren en su estrogénicidad y en sus efectos antiestrogénicos y androgénicos; las propiedades estrogénicas y antiestrogénicas son secundarias a la extensión de la conversión metabólica de la molécula original a sustancias estrogénicas, mientras que la actividad androgénica depende de la similitud estructural de la progestina con la progesterona (Ver Tabla XI).

**Tabla XI**

#### Efectos Farmacológicos de los Progestágenos Utilizados en Anticonceptivos Hormonales

|                           | <i>Progestacional</i><br><i>l</i> | <i>Estrogénic</i><br><i>o</i> | <i>Antiestrogénico</i> | <i>Androgénico</i> |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|
| Norgestrel/Levonorgestrel | +++                               | 0                             | ++                     | ++++               |
| Diacetato de etinodiol    | ++                                | + <sup>b</sup>                | + <sup>b</sup>         | +                  |
| Acetato de noretindrona   | +                                 | +                             | +++                    | +                  |
| Noretindrona              | +                                 | + <sup>b</sup>                | + <sup>b</sup>         | +                  |
| Noretinodrel              | +                                 | +++                           | 0                      | 0                  |
| Gestodeno                 | ++++                              | 0                             | ++                     | ++                 |
| Norgestimato              | +                                 | 0                             | N/A                    | ++                 |
| Desogestrel               | +++                               | 0 <sup>a</sup>                | +                      | +++                |

<sup>a</sup>Efectos estrogénicos a bajas dosis y antiestrogénicos a dosis altas. <sup>b</sup> El metabolito 3-β OH tiene afinidad al

receptor de estrógeno, pero no contribuye a la actividad. De referencia

### 8.3 EFECTIVIDAD, REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

#### 8.3.1 Efectividad

Los ACOs son altamente efectivos y, cuando se usan apropiadamente, extremadamente seguros. Sin embargo, se debe obtener información específica antes de que una paciente utilice un método anticonceptivo y se deben considerar cuidadosamente los riesgos y contraindicaciones. Ver Tablas XII y XIV.

Generalmente los ACOs son una forma aceptable de control de la natalidad para pacientes menores de 45 años que no fuman, para aquellas con riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria y aquellas con quistes ováricos, enfermedad benigna de los pechos, embarazo ectópico o dismenorrea severa.

Algunos estudios epidemiológicos han documentado recientemente efectos benéficos sobre la salud causados por el uso de los ACOs (Tabla XII). Los anticonceptivos de combinación suministran una protección significativa contra la enfermedad inflamatoria pélvica (no incluyendo la causada por *Chlamidia trachomatis*), enfermedad mamaria benigna, quistes ováricos (los anticonceptivos trifásicos y los de baja dosis pueden suministrar menos protección) y embarazos ectópicos. La severidad de la dismenorrea también disminuye entre las usuarias de ACOs.

## TABLA XII

### Efectos Secundarios Benéficos de los Anticonceptivos Hormonales

|   |
|---|
| <i>a) Disminución de la incidencia de la enfermedad</i>           |
| Enfermedad Inflamatoria Pélvica                                   |
| Cáncer Ovárico  |
| Cáncer Endometrial  |
| Quistes Ováricos  |
| Embarazo Ectópico   |
| Enfermedad Mamaria Fibroquística                                  |
| Síndrome de Tensión Premenstrual                                  |
| Síndrome de Choque Tóxico   |
| Anemia  |
| Artritis reumatoide   |
| Úlcera Duodenal   |
| <i>b) Mejora significativa en los síntomas de la menstruación</i> |
| Menos cólicos   |
| Menos flujo por menos días  |
| Menstruación más predecible                                       |

Modificado de Referencia

Los anticonceptivos orales parecen tener un efecto protector contra el desarrollo de cáncer ovárico y endometrial; no solamente el riesgo de estos cánceres disminuyó en un 50 %, sino que se cree que el efecto benéfico persiste al menos por 15 años después de que cesa el uso de estos fármacos.

#### 8.3.2 Reacciones Adversas y Contraindicaciones<sup>1</sup>

Las reacciones adversas a los anticonceptivos han sido reportadas abundantemente, y se ha observado que existen características específicas de la paciente que incrementan el riesgo de efectos adversos; por ejemplo la hipertensión, aún bien controlada, suele ser una contraindicación relativa del uso de ACOs. La incidencia de hipertensión (presión diastólica mayor de 90 mm Hg) mientras de toma un CPO aumenta con la edad de la paciente y la duración del uso, así que se recomienda un monitoreo periódico de la presión en todas la usuarias. Este efecto se asocia con el progestágeno, así que un incremento poco severo de la presión se puede manejar con el cambio a un producto con menor actividad de progestina; sin embargo, hay mujeres que reciben progestinas

sin estrógeno y que no experimentan incrementos en la presión sanguínea con el tiempo. Por lo tanto, el componente estrogénico es el determinante mayor en el desarrollo de la hipertensión en ciertas usuarias; si se desarrolla hipertensión, descontinuar el CPO generalmente resulta en un retorno a los valores pretratamiento de la presión antes de tres meses.

Los ACOs pueden afectar el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. Estos efectos se relacionan posiblemente a la dosis y potencia del progestágeno del medicamento; específicamente, cuando se administran altas dosis de progestinas, 4 a 16% de las mujeres (dependiendo de la edad) responden anormalmente a una prueba de tolerancia a la glucosa. Aunque existe evidencia conflictiva, las formulaciones que contienen una dosis baja de progestina no alteran la liberación de insulina, glucosa o glucagon después de una carga de glucosa en mujeres sanas o en aquellas con historia de diabetes gestacional. Cuando se prescribe un CPO para una paciente con una historia de intolerancia a la glucosa, se recomienda un producto que contenga una dosis baja de una progestina del tipo de noretindrona y se debe monitorear periódicamente la tolerancia a la glucosa para reducir el riesgo de acelerar el comienzo de verdadera diabetes en estas mujeres.

Generalmente, las progestinas sintéticas afectan adversamente a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL); los estrógenos tienen un efecto contrario (benéfico) sobre el metabolismo de los lípidos y estudios recientes de formulaciones estrógeno-progestina de baja dosis, incluyendo al levonorgestrel, no encontraron alteraciones adversas en los niveles de HDL, LDL o de colesterol total. Sin embargo, los productos trifásicos con norgestrel (no noretindrona) pueden disminuir significativamente el colesterol de HDL. Aunque se deben considerar los efectos lipídicos de los ACOs, se cree que la causa del aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares venosas y arteriales, incluyendo infarto al miocardio, es el resultado de trombosis y no aterosclerosis.

Los estudios más recientes han reportado una incidencia de enfermedad tromboembólica venosa de 2.8 veces mayor en usuarias de anticonceptivos orales que en no usuarias, con un bajo riesgo absoluto. Por esta razón, los ACOs están contraindicados para pacientes con una historia

clínica de trombosis venosa profunda (Tabla XIII). La trombosis venosa y la embolia pulmonar parecen estar directamente relacionados a la dosis de estrógeno; los mecanismos propuestos incluyen un incremento en la viscosidad de la sangre, adhesividad de las plaquetas, y niveles de factores de la coagulación y fibrinógeno, así como una disminución en la actividad de antitrombina III.

Los ataques tromboticos y hemorrágicos están asociados con el uso de los ACOs con 5-10 % de las muertes asociadas a anticonceptivos atribuidas a ataques. Se estima que el riesgo relativo es de 3.1 veces la tasa de las no usuarias. Los accidentes cerebrovasculares muchas veces vienen precedidos de dolores de cabeza persistentes (por semanas y meses) y/o por hemiparesis temporal. Así, se debe escoger cuidadosamente a las pacientes y se les debe informar como reconocer los síntomas de advertencia del ACV para disminuir el riesgo de ocurrencia.

Los casos de infarto al miocardio ocurren principalmente en usuarias de ACOs que tienen factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular; el fumar, la edad y el uso de anticonceptivos son factores más que acumulativos en el riesgo a infartos, y de hecho, el riesgo relativo se incrementa en fumadoras a la edad de 35 años. El infarto es una complicación rara en usuarias menores de 25 años incluso si fuman. Además, el uso de anticonceptivos es un riesgo menos significativo que el fumar.

### TABLA XIII

#### Posibles Contraindicaciones del Uso de Contraceptivos Orales Combinados (Acos)

##### *Contraindicaciones absolutas*

Tromboflebitis o enfermedad tromboembólica (o historia de ésta)  
Accidente cerebrovascular (o historia de ello)  
Enfermedad Cardíaca Isquémica o Coronaria (o historia)  
Carcinoma mamario conocido o sospechado (o historia)  
Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada. (o historia)  
Embarazo  
Tumor hepático benigno o maligno (o historia)  
Función hepática dañada conocida al tiempo actual  
Colestasis previa durante el embarazo

##### *Contraindicaciones relativas fuertes*

Dolores de cabeza fuertes, particularmente migrañas o vasculares, que comiencen después de la iniciación de terapia con anticonceptivos  
Hipertensión con presión diastólica en descanso  $\geq 90$  mm Hg, o sistólica en descanso  $\geq 140$  mm Hg en tres o más visitas separadas, o una medición exacta de presión diastólica de  $\geq 110$  mm Hg en una sola visita.<sup>11</sup>  
Mononucleosis en fase aguda  
Cirugía mayor electiva o que requiera inmovilización planeada en los próximos 4 meses.  
Enyesado o daño mayor a pierna inferior.  
Mayor de 40 años de edad, acompañado por un factor de riesgo secundario (diabetes, hipertensión) al desarrollo de enfermedad cardiovascular.<sup>12</sup>  
Mayor de 35 años de edad y fuerte fumadora (15 cigarrillos diarios).<sup>b</sup>  
Sangrado anormal

##### *Otras consideraciones que pueden sugerir que los anticonceptivos orales no son la anticoncepción ideal*

Diabetes, prediabetes o fuerte historia familiar de diabetes.  
Anemia de células falciformes  
Enfermedad de la vesícula activa  
Hiperbilirrubinemia congénita (enfermedad de Gilbert)  
Sangrado genital anormal sin diagnosticar  
Mayor de 50 años  
Terminación de embarazo a término 10-14 días antes  
Ganancia de peso de 5 kg o más desde que se inició el tratamiento  
Enfermedad cardíaca o renal (o historia)  
Condiciones que hagan al paciente no apto para seguir las instrucciones (retardo mental, enfermedad psiquiátrica mayor, alcoholismo o drogadicción, historia de haber tomado repetidamente ACOs de forma incorrecta )  
Lactación  
Historia familiar de muerte de un pariente debido a infarto al miocardio antes de los 50 años; *infarto al miocardio en una madre o hermana es especialmente significativo e indica necesidad de evaluación de lípidos.*  
Historia familiar de hiperlipidemia

<sup>11</sup> Tres presiones diastólicas mayores de 90 mm Hg se consideran una contraindicación muy fuerte de los ACOs combinados.

<sup>12</sup> Contraindicación a anticonceptivos combinados; puede no ser una contraindicación para aquellos que sólo contienen progestinas.



Hasta hace poco tiempo, los ACOs no se recomendaban para pacientes mayores de 35 años debido al potencial de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, nuevos datos indican que el uso de productos que contengan menos de 50 µg de estrógeno por mujeres saludables sin el hábito de fumar, hasta la edad de 45 años, no está asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los ACOs no deben ser usados por mujeres con enfermedades sistémicas preexistentes que puedan afectar al sistema cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus tipo I, hiperlipidemia) o por mujeres fumadoras mayores de 35 años.

Actualmente no hay evidencia suficiente de que el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales incremente el riesgo de cáncer mamario de forma global o en un subgrupo específico de mujeres; no es claro tampoco si su uso incrementa el riesgo de cáncer cervico-uterino, de modo que las usuarias deben recibir al menos una citología anual.

La tabla 8.5 indica la relación existente entre el contenido hormonal y los efectos secundarios, mientras que la tabla 8.6 indica los síntomas de naturaleza seria o potencialmente seria que justifican el retiro de la terapia anticonceptiva.

#### **8.4 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

La efectividad de los anticonceptivos a veces está limitada por varias interacciones, que pueden resultar de una variedad de mecanismos tales como la interferencia en la absorción intestinal; aumento de la motilidad intestinal por alteración de la flora normal del intestino; y alteraciones en el metabolismo, excreción o enlace a proteínas de los anticonceptivos. La tabla 8.7 suministra un resumen de las interacciones medicamentosas clínicamente significativas, incluyendo ejemplos de fármacos, mecanismos de acción propuestos, y su manejo.

## 8.5 ELECCIÓN DE UN ANTICONCEPTIVO ORAL

Debido a los efectos adversos y contraindicaciones mencionadas, muchos médicos en Estados Unidos recetan comúnmente un anticonceptivo combinado que posea una actividad hormonal equivalente a 35 µg o menos de estrógeno; esta estrategia se basa en la evidencia de que los efectos colaterales más serios de los ACOPs de combinación (por ejemplo, ataque tromboembólico e infarto al miocardio) se relacionan con el contenido estrogénico.

Para determinar la eficacia de los distintos productos, se utiliza la medición de las actividades biológicas. Las actividades biológicas específicas (progestacional, estrogénica y androgénica) de los productos actuales se determina por ensayo biológico. La actividad endometrial, una combinación de actividades biológicas, se relaciona a la razón entre la cantidad de estrógeno y la de progestina, y se expresa como el porcentaje de pacientes que toman el fármaco que experimentan manchado o sangrado durante el tercer ciclo de uso del anticonceptivo; la actividad endometrial alta coincide con una baja frecuencia de sangrado (es decir, mientras más bajo sea el número, más alta será la actividad).

Las pacientes pueden ser “sensibles” a los efectos estrogénicos, progestínicos o androgénicos del medicamento; por ejemplo, una mujer sensible a los estrógenos frecuentemente tenía migrañas, fuertes cólicos, náusea severa y vómito durante el embarazo y, ocasionalmente, hipertensión durante el embarazo. Tales pacientes se pueden beneficiar de un anticonceptivo con baja actividad estrogénica, aunque se les debe advertir la posibilidad de que les ocurra de vez en cuando manchado, menstruaciones ligeras o amenorrea, y que una tableta olvidada puede resultar en ovulación y embarazo.

Tabla XIV

Relación de los Efectos Secundarios con el Contenido hormonal

|   |   | <i>Exceso de progestina</i>  |  | <i>Deficiencia de</i>  | <i>Deficiencia de</i>   |
|---|---|--|--|--|---|
|   |   | <i>Exceso de estrógenos</i>  | Progestacional   | Androgénico  | <i>estrógenos</i>   |
| <b>Síntomas Generales</b><br>Colasma<br>Faringitis nasal crónica<br>Influenza gástrica y varicela<br>Fiebre de heno y rinitis alérgica<br>Infección del tracto urinario   | <b>Sistema reproductivo</b><br>Cambios mamarios quísticos<br>Extrofia cervical<br>Dismenorrea<br>Hipermenorrea, menorragia y coágulos<br>Aumento del tamaño de los pechos<br>Mucorrea<br>Alargamiento del útero<br>Crecimiento uterino fibroide | <b>Síntomas generales</b><br>Aumento del apetito<br>Depresión<br>Fatiga, cansancio<br>Síntomas de hipoglucemia<br>Disminución de libido<br>Neurodermatitis<br>Ganancia de peso (no cíclica)<br>Regresión mamaria   | <b>Síntomas Androgénicos</b><br>Acné<br>Ictericia Colestática<br>Hirsutismo<br>Incremento de libido<br>Piel y cuero cabelludo aceitosos<br>Salpullido y prurito<br>Edema | Ausencia de sangrado<br>Sangrado y/o manchado entre los días 1 al 9)<br>Sangrado y manchado continuo<br>Disminución del flujo, hipomenorrea<br>Nerviosismo<br>Síntomas de relajación pélvica<br>Vaginitis atrófica<br>Síntomas vasomotores | Sangrado y manchado tardío (días 10 al 21)<br>Sangrado tardío por retiro<br>Dismenorrea<br>Flujo fuerte con coágulos<br>hipermenorrea<br>menorragia |
| <b>Síndrome Premenstrual</b><br>Hinchazón<br>Mareos, síncope<br>Edema<br>Dolor de cabeza (cíclico)<br>Irritabilidad<br>Calambres en las piernas<br>Náusea, vómito<br>Cambios visuales (cíclico)<br>Ganancia de peso (cíclico) | <b>Sistema Cardiovascular</b><br>Fragilidad capilar<br>Accidente cerebrovascular<br>Hemiparesis debida atrombosis de venas profundas (debilidad y entumecimiento unilateral)<br>Telangietacias<br>Enfermedad tromboembólica<br>Migraña          | <b>Síntomas Cardiovasculares</b><br>Hipertensión<br>Dilatación de las venas de las piernas<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><b>Sistema reproductivo</b><br>Cervicitis<br>Disminución del flujo<br>Moniliasis |  |  |   |

Adaptada de Referencia

Tabla XV

**Síntomas de Naturaleza Seria o Potencialmente Seria**

| <i>Síntoma</i>   | <i>Posible Causa</i>  |
|--|---|
| <b>Serios: los ACOs deben suspenderse inmediatamente</b>   |   |
| Pérdida de visión, protopsis, diplopia, papiledema   | Trombosis de la arteria retinal   |
| Adormecimiento, debilidad u hormigueo unilateral   | Ataque hemorrágico o trombótico   |
| Dolores severos en pecho, brazo izquierdo o cuello   | Infarto al miocardio  |
| Hemoptisis   | Embolia pulmonar  |
| Dolores severos, sensibilidad o hinchamiento, ardor en piernas   | Tromboflebitis  |
| Farfalleo o balbuceo de las palabras   | Ataque hemorrágico o trombótico   |
| Masa o sensibilidad hepática   | Neoplasma del hígado  |
| <b>Potencialmente serio: los ACOs pueden continuarse con precaución mientras se evalúa a la paciente</b> |   |
| Ausencia de menstruación   | Embarazo  |
| Manchado o sangrado súbito   | Cáncer cervical, vaginal o endometrial  |
| Hinchamiento, dolor o masa en los pechos   | Cáncer mamario  |
| Dolor en cuadrante superior derecho  | Colecistitis, coleditiasis o neoplasma hepático                                   |
| Dolor en región epigástrica media  | Trombosis de la arteria o vena abdominal, infarto al miocardio o embolia pulmonar |
| Dolor de cabeza tipo migraña (vascular o palpitante)   | Espasmo vascular que puede preceder a trombosis                                   |
| Dolor de cabeza severo no vascular   | Hipertensión, espasmo vascular  |
| Galactorrea  | Adenoma pituitario  |
| Ictericia, prurito   | Ictericia colestática   |
| Depresión  | Deficiencia de piridoxina   |
| Aumento del tamaño del útero   | Leiomioma, adenomiosis, embarazo  |

Modificado de Referencia

Tabla XVI

**Fármacos Que Pueden Reducir la Eficacia de los Anticonceptivos Orales**

| <i>Clase de Compuesto</i> | <i>Fármaco</i>                                | <i>Mecanismo de acción</i>   | <i>Sugerencias</i>  |   |                                       |
|---------------------------|---|--|---|---|---------------------------------------|
| Anticonvulsivantes        | Barbituratos                                  | Inducción de enzimas microsomaes hepáticas; rápido metabolismo del estrógeno e incremento en el enlace de la progesterina y el etinilestradiol a la globulina enlazante de hormonas sexuales | Usar otro método, fármaco o dosis más altas (50 µ de EE)  |   |                                       |
|                           | Fenitoína                                     |  |   |   |                                       |
| Hipocolesterolemicos      | Mefenitoína                                   | Reduce triglicéridos séricos elevados y colesterol   | Usar otro método  |   |                                       |
|                           | Etotoína                                      |  |   |   |                                       |
|                           | Clofibrato                                    |  |   |   |                                       |
|                           | Rifampicina                                   |  |   |   |                                       |
|                           | Antituberculosis, antibióticos y antifúngicos |  |   | Incrementa el metabolismo de las progesterinas                        |                                       |
|                           | Penicilinas                                   |  |   | Disturbio de la circulación enterohepática, hipermotilidad intestinal |                                       |
|                           | Cotrimoxazol                                  |  |   | Inducción de enzimas microsomaes hepáticas                            |                                       |
|                           | Griseofulvina                                 |  |   |   |                                       |
|                           | Metronidazol                                  |  |   |   |                                       |
|                           | Tetraciclina                                  |  |   |   |                                       |
| Neomicina                 |   |  |   |   |                                       |
| Sedantes e hipnóticos     | Cloranfenicol                                 | Inducción de enzimas microsomaes hepáticas   | Para duración corta, usar método adicional u otro fármaco |   |                                       |
|                           | Sulfonamida                                   |  |   |   |                                       |
|                           | Nitrofurantoina                               |  |   |   |                                       |
|                           | Benzodiazepinas                               |  |   | Inducción de enzimas microsomaes hepáticas                            | Para larga duración, usar otro método |
|                           | Barbituratos                                  |  |   |   |                                       |
|                           | Carbamazepina                                 |  |   |   |                                       |
|                           | Primidona                                     |  |   |   |                                       |
| Etosuccimida              |   |  |   |   |                                       |
| Hidrato de cloral         |   |  |   |   |                                       |
| Antimigrañosos            |   |  |   |   |                                       |

Una paciente sensible a las progestina puede tener una historia de ganancia excesiva de peso, cansancio, venas varicosas, o toxemia gravídica; estas pacientes se pueden beneficiar de las preparaciones con baja actividad progestínica.

Las pacientes sensibles a la actividad androgénica pueden presentarse con una historia de fuerte sangrados irregulares; al examen físico presentan piel aceitosa, hirsutismo y acné. Tales pacientes tienden a responder mejor a un medicamento con alta actividad progestacional y baja actividad androgénica; una paciente con acné severo se puede beneficiar de una preparación con alta actividad estrogénica y casi ninguna actividad androgénica.

#### **8.5.1 Las “Minipíldoras” De Progestágeno Sólo**

Los medicamentos que sólo tienen progestinas, aunque menos efectivos y probablemente con más efectos secundarios que los anticonceptivos de combinación, se pueden considerar apropiados para madres en lactación y pacientes con anemia de células falciformes; también pueden ser una buena elección en pacientes con riesgo de efectos colaterales estrogénicos (con historia de dolores de cabeza, hipertensión o venas varicosas); las mujeres que reportan ganancia de peso premenstrual, náusea o acné también las pueden usar. La administración siempre comienza el primer día de la menstruación y se sigue diariamente sin descanso.

#### **8.5.2 Anticonceptivos Postcoitales “Para La Mañana Siguierte”**

A veces se usan grandes dosis de varias hormonas para prevenir el embarazo después de un intercambio sexual no protegido; aunque no existe actualmente ningún medicamento aprobado por la FDA para este fin, se ha usado Ovral (con 50 µg de etinilestradiol y 0.5 mg de norgestrel) para ello. Este medicamento tiene una baja tasa de fallas si se toman dos tabletas dentro de las 72 horas (preferiblemente entre 12 y 24 horas) después del coito, y dos tabletas 12 horas más tarde. Su eficacia declina cuando se administra más de 72 horas después, hasta desaparecer del todo a los 7 días, cuando generalmente ocurre la implantación.

## **8.6 OTRAS FORMAS DE ANTICONCEPCIÓN**

### **8.6.1 Progestinas Parenterales**

El acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA), aunque no está aprobado por la FDA para el propósito de la anticoncepción, es una forma de control de la natalidad muy efectiva y ampliamente usada. El DMPA puede ser útil para madres en lactación, pacientes que no pueden tomar anticonceptivos orales y aquellas que no toleran dispositivos intrauterinos o son incapaces de usar apropiadamente los métodos de barrera. Se administra como una inyección intramuscular a intervalos de 2 a 3 meses; los efectos secundarios principales incluyen disturbios menstruales severos tales como sangrado irregular y amenorrea. Además, cuando se detienen, se puede retardar el retorno a la fertilidad, persistiendo la anovulación por varios meses después del término de la supuesta efectividad del DMPA.

### **8.6.2 Progestinas De Implantación Subcutánea**

Un conocido sistema implantable disponible en fechas recientes (NORPLANT) consiste de una cápsula o bastón no biodegradable de material siliconizado que libera levonorgestrel y que se implanta subdérmicamente. Se implantan seis cápsulas bajo la piel del brazo o antebrazo de una mujer a través de una incisión de 2 mm bajo anestesia local. La progestina se libera lentamente a la circulación a una velocidad relativamente constante y suministra una anticoncepción efectiva por 5 años, con una tasa anual de embarazos menor al 1 %. La efectividad se correlaciona con el peso de la usuaria; las mujeres que pesan más de 70 kg tienen una mayor probabilidad de quedar embarazadas en el segundo año que las mujeres que pesan menos. El principal efecto secundario del NORPLANT, similar al DMPA, es el sangrado irregular; sin embargo, la remoción de las cápsulas a cualquier tiempo durante el período de eficacia de 5 años resulta en un pronto retorno a la fertilidad.

### **8.6.3 Abstinencia Periódica**

El evitar el intercambio sexual durante los días del ciclo menstrual cuando es probable que ocurra la concepción puede ser adecuado para parejas altamente motivadas. Usando el método de abstinencia, las mujeres se basan en cambios fisiológicos tales como la temperatura basal del cuerpo y el moco cervical, durante cada ciclo para determinar el período fértil. La mayor razón de la falta de aceptación se debe a las tasas de embarazo relativamente altas entre las usuarias y a la necesidad de evitar el coito por varios días del ciclo menstrual. Para sobrepasar estos problemas, muchas mujeres utilizan métodos de barrera o espermicidas durante el período fértil.

### **8.6.4 Técnicas de Barrera y Espermicidas**

La efectividad de estos métodos depende casi exclusivamente de la motivación de la pareja para usarlos de forma consistente y correcta. Estos métodos incluyen el diafragma, gorro cervical, esponja condón y espermicidas. Además de la anticoncepción, una ventaja de usar estos métodos es que pueden reducir la transmisión de enfermedades sexualmente transmitidas.

El diafragma, un casquete de caucho reutilizable con forma de domo y borde flexible, se inserta vaginalmente y se ajusta sobre el cuello uterino para disminuir el acceso al esperma. El diafragma está disponible en 11 tallas y requiere la prescripción de un médico que haya determinado la talla correcta. La efectividad del diafragma depende de su función como barrera y de la crema o jalea espermicida colocada en el diafragma antes de la inserción. Se puede insertar el diafragma hasta 6 horas antes del coito y se debe quedar en el lugar al menos hasta 6 horas después; si el coito ocurre más de una vez durante las seis horas, no se debe remover el diafragma, sino más bien insertar más espermicida y mantenerlo por 6 horas después del último coito, o usar un condón. Existen contraindicaciones al diafragma que se enlistan en la Tabla XVII.

La esponja anticonceptiva vaginal contiene el espermicida nonoxinol-9 y se puede obtener sin prescripción; se humedece la esponja con dos cucharaditas de agua, se exprime una vez y se puede insertar en la vagina hasta por 6 horas antes del coito. La esponja continuará dando protección hasta por 24 horas, no importando cuantas veces ocurra el intercambio sexual.

## TABLA XVII

### Contraindicaciones a los Métodos Anticonceptivos No Hormonales

#### **Dispositivo Intrauterino**

##### *Absolutas*

- Embarazo conocido o sospechado
- Infección pélvica activa; historia de enfermedad inflamatoria pélvica recurrente
- Cáncer cervical o uterino

##### *Relativas*

- No haber tenido hijos (muliparidad)
- Mioma
- Menorragia
- Cervicitis purulenta activa
- Sangrado genital no diagnosticado
- Historia de embarazo ectópico
- Coagulopatía, anemia
- Malformación uterina, estenosis cervical
- Enfermedad cardíaca valvular
- Parto vaginal o aborto espontáneo en los 3 meses precedentes

#### **Métodos químicos y de barrera**

##### *Diafragma, esponja, casco cervical*

- Cistitis recurrente; anomalías anatómicas del cuello o de la vagina
- Historia de síndrome de choque clínico
- Reacción alérgica a materiales anticonceptivos o espermicidas
- Falta de capacidad en aprender o usar las técnicas de inserción adecuadas

##### *Espermicidas*

- Reacciones alérgicas
- Falta de capacidad en aprender o usar las técnicas de inserción adecuadas
- Reacción alérgica en la pareja

#### **Planificación familiar natural**

- Falta de motivación para aprender los métodos



Los condones se utilizan mundialmente como protección para enfermedades sexualmente transmitidas. Cuando se usan en conjunción con cualquier otro método de barrera, su efectividad se aproxima teóricamente al 95%. Puede ocurrir derrame de semen o perforaciones y rasgado, pero se puede minimizar con el uso apropiado.

Los espermicidas, la mayoría de los cuales contienen nonoxinol-9, interfieren con la motilidad del espermatozoide; están disponibles como cremas, supositorios, jaleas, etc.

#### **8.6.5 Dispositivos Intrauterinos**

Los dispositivos intrauterinos (DIUs) crean un medio ambiente endometrial hostil a través de inflamación intrauterina de bajo grado y un incremento en la formación de prostaglandinas. Estos efectos interfieren con la implantación del óvulo fertilizado. También el DIU tiene varias contraindicaciones como lo indica la Tabla XVII.

**DESARROLLO  
Y  
ESTRUCTURACIÓN  
DEL  
PROTOCOLO**

# **IX. DESARROLLO Y ESTRUCTURACIÓN DEL PROTOCOLO**

## **9.0 PROTOCOLO DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS**

### **9.1 GENERALIDADES**

El protocolo que se presentará a continuación tiene la intención de aplicarse principalmente en la selección de medicamentos anticonceptivos orales, puesto que esta es la forma de anticoncepción más popular y empleada en México. También es susceptible de utilizarse en la selección de anticonceptivos hormonales inyectables. Los métodos no hormonales y los dispositivos intrauterinos escapan del propósito de este trabajo.

El protocolo se divide en las siguientes partes:

1. Obtención de información de los anticonceptivos hormonales orales disponibles en México.
2. Determinación de los criterios de selección.
3. Aplicación de los criterios de selección.
4. Análisis y Discusión de Resultados
5. Decisión y Conclusiones

## 9.2 PROTOCOLO

### 9.2.1 Obtención de Información

Como se mencionó en las Generalidades, es necesario primero reunir las fuentes de información y entresacar todos los datos de los medicamentos a seleccionar. De acuerdo a nuestro punto de vista, se podría realizar esta labor de acuerdo a las siguientes instrucciones:

a) A partir de una fuente bibliográfica autorizada, hacer un listado de los medicamentos anticonceptivos usados en México.

b) Obtener para cada uno los siguientes datos:

- Nombre Comercial
- Fármaco(s) que contiene y dosis de cada uno
- Reacciones adversas
- Contraindicaciones
- Parámetros farmacocinéticos reportados
- Eficacia Clínica reportada
- Interacciones medicamentosas
- Dosis y vía de administración.

### 9.2.2 Determinación y Cuantificación de Criterios de Selección

De acuerdo a la información bibliográfica, se pueden elegir criterios y asignar puntuaciones: En este caso, decidimos elegir los siguientes criterios:

### 9.2.2.1 Biodisponibilidad y Farmacocinética

Dividir la puntuación en dos partes:

a) Si ninguno de los fármacos que componen el medicamento sufre un efecto de primer paso que provoque una disminución en la cantidad de fármaco que llega efectivamente a la sangre, asignar 2 puntos. Si al menos uno de los medicamentos sufre efecto de primer paso, asignar un punto.

b) En base al tiempo que el medicamento requiere en alcanzar las concentraciones máximas:

- de 0.5 a 1 hora: 3 puntos
- de 1 a 2 horas: 2 puntos
- Más de 2 horas: 1 punto

c) Vida media. En base a la posología reportada por los medicamentos (una tableta diaria) se consideran convenientes las vidas medias mayores a 12 horas, y mientras más cercanas a 24 horas, mejor. Una vida media mayor de 48 horas podría provocar acumulación del fármaco, por lo que sería deseable que fueran inferiores a este valor. Tampoco se desean vidas medias menores de 12 horas, porque su acción sería demasiado corta. Se desarrolló una puntuación arbitraria donde el máximo se definió como 4 puntos y el mínimo de 1 punto y fue la siguiente:

- $t_{1/2}$  entre 0 y 12 horas: 3 puntos
- $t_{1/2}$  entre 12 y 24 horas: 4 puntos
- $t_{1/2}$  entre 24 y 48 horas: 2 puntos
- $t_{1/2}$  mayor de 48 horas: 1 punto

### 9.2.2.2 *Efectividad*

Se asignará de acuerdo a lo siguiente.

a) Según la bibliografía, los progestágenos solos son menos efectivos que los medicamentos que combinan un estrógeno y un progestágeno. Por lo tanto :

- Dar 6 puntos si el medicamento es una combinación de estrógeno-progestágeno
- Dar 3 puntos si el medicamento es del tipo de sólo progestágeno.

b) En base a la Tabla XI se pueden hacer comparaciones de efectividad progestacional.

Si el progestágeno es:

|  |          |
|--|----------|
| - Gestodeno:                                 | 4 puntos |
| - Norgestrel, levonorgestrel o desorgestrel. | 3 puntos |
| - Diacetato de etinodiol:                    | 2 puntos |
| - Noretindrona, noretinodrel o norgestimato: | 1 punto  |

### 9.2.2.3 *Inocuidad*

Puesto que tanto los estrógenos como los progestágenos tienen efectos adversos que dependen tanto de la dosis como del tipo de compuesto, se decidió dividir en los siguientes puntos.

a) De acuerdo a la cantidad de estrógeno:

- Entre 35 y 50  $\mu\text{g}$ : 3 puntos
- Mayor de 50  $\mu\text{g}$ : 1 punto
- Menor de 35  $\mu\text{g}$ : 4 puntos

b) Referente al progestágeno, considerando que mientras mayor sea el equilibrio entre efecto progestacional y efecto estrogénico, y más libre de efectos antiestrogénicos y androgénicos, en base a la misma tabla 8.2 se realizó una suma algebraica de efectos, colocando como positivos a los dos primeros y como negativos a los dos segundos. Después se ordenaron esos resultados de mayor a menor y se asignó la mayor puntuación al de mayor resultado. De este modo se determinó lo siguiente:

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| - Noretinodrel:                | 6 puntos |
| - Diacetato de etinodiol:      | 5 puntos |
| - Noretindrona o gestodeno:    | 4 puntos |
| - Norgestimato o desorgestrel: | 3 puntos |
| - Acetato de noretindrona:     | 2 puntos |
| - Norgestrel/levonorgestrel:   | 1 punto  |

#### **9.2.2.4 Estabilidad**

Se asignarán 2 puntos por cada año de caducidad que tenga el producto, basados en su fecha de caducidad, suponiendo que los lotes muestreados fueron fabricados en este año. La Secretaría de Salud admite caducidades hasta 5 años.

#### **9.2.2.5 Costo**

Se asignará una puntuación máxima de 10 puntos al producto de menor costo, y se asignarán las puntuaciones proporcionalmente en orden descendente. Es decir, si existieran  $n$  productos, la puntuación se asignaría proporcionalmente entre 10 y 0 para los  $n$  productos de acuerdo al orden jerárquico  $j$ , en la forma dictada por la ecuación  $\text{Puntuación} = 10 (n - j)/n$ . Para el quinto lugar de un total de 20 productos, su puntuación sería  $10 ((20 - 5)/20) = 7.5$ .

### 9.2.3 Aplicación de los Criterios de Selección

#### 9.2.3.1 *Elaborar Tabla para Resumir la Información Obtenida*

A partir de los criterios indicados, llenar una tabla que contenga lo siguiente:

| NOMBRE COMERCIAL | BIODISPONIBILIDAD | EFEECTO | INOCUIDAD | ESTABILIDAD | COSTO |
|------------------|-------------------|---------|-----------|-------------|-------|
|                  |                   |         |           |             |       |
|                  |                   |         |           |             |       |
|                  |                   |         |           |             |       |

#### 9.2.3.2 *Asignación de Valores Cuantitativos*

En base a los componentes del medicamento y a la información recopilada, determinar el puntaje a cada uno de los Medicamentos Anticonceptivos de la lista recopilada. Finalmente, hacer la suma correspondiente.

### 9.2.4 Análisis y Discusión de Resultados

1. Seleccionar el medicamento con la mayor puntuación, que será aquel que reúna las mejores características de inocuidad, efectividad, costo, etc.
2. Seleccionar un segundo medicamento que será la principal opción para el farmacéutico cuando no haya existencias del primer medicamento.
3. Argumentar la necesidad de contar con opciones extras.

### 9.2.5 Decisión y Conclusiones

- Poner por escrito las decisiones del inciso anterior y obtener las autorizaciones correspondientes.



## 9.3 APLICACIÓN DEL PROTOCOLO A ANTICONCEPTIVOS ORALES

### 9.3.1 *Fase I*

La investigación realizada utilizando como fuente autorizada el PLM<sup>24</sup> demostró que en México existen 22 medicamentos anticonceptivos orales, de los cuales 20 son anticonceptivos de combinación, tres de ellos son de régimen trifásico (las concentraciones de los activos son variadas tres veces durante todo el ciclo), y 2 más son del tipo “minipíldora” (sólo progestágeno). Todos los medicamentos tienen el mismo régimen de dosis: una tableta diaria por 21 días de ciclo seguidos por 7 días de descanso (preparaciones que contienen la combinación estrógeno/progestágeno); o una tableta diaria por 28 días de ciclo durante todo el tiempo que se quiera evitar la concepción, sin días libres (productos que contienen solamente progestágeno). Hay gran variedad de dosis entre los productos. Sólo se utilizan dos compuestos estrogénicos como anticonceptivos en México; el más comúnmente usado es el Etinilestradiol (EE), que se utiliza en 18 productos, mientras que el Mestranol se utiliza en 2 preparaciones solamente (Ortho-Novum de Cilag). En cuanto a los progestágenos, el más ampliamente usado es el Levonorgestrel (7 productos), seguido del Norgestrel, Noretindrona y Gestodeno (3 productos cada uno), el Desogestrel (2 productos), y finalmente, los menos usados son el Linestrenol y el Ntorgestimato, con 1 preparación para cada uno. La información obtenida para cada medicamento se observa en las siguientes tablas.

Un hecho curioso que se encontró puede ejemplificarse con los medicamentos llamados Gynovin y Gynovin CD de Schering. En realidad, ambos son anticonceptivos de combinación que corresponden al mismo producto, con la misma concentración de activos, que usan el mismo régimen de dosis (una tableta activa diaria por 21 días); sin embargo, el Gynovin CD contiene 7 tabletas más que son exclusivamente *placebos* y que se toman durante los siete días “libres”, de modo que el tratamiento se vuelve continuo y sin descansos. Esta estrategia, que podría considerarse impropia puesto que se vende el mismo producto en otra presentación y posiblemente con mayor precio, es usada por la misma compañía en otros tres productos: Eugynon, Microgynon y Neogynon, de modo que los 22 productos realmente se convierten en 18.

**TABLA XVIII**

**Datos Generales De Anticonceptivos Orales Comercializados En México**

| NOMBRE COMERCIAL       | COMPUESTO ESTROGÉNICO | DOSIS (µg) | COMPUESTO PROGESTÁGENO | DOSIS (µg) | FORMA FARMACÉUTICA | COSTO* (\$) | CADUCIDAD (AÑOS) |
|------------------------|-----------------------|------------|------------------------|------------|--------------------|-------------|------------------|
| Cilest                 | Etinilestradiol       | 35         | Norgestimato           | 250        | Tabletas           | 57.00       | 3                |
| Eugynon                | Etinilestradiol       | 50         | Norgestrel             | 500        | Grageas            | 35.00       | 2                |
| Eugynon CD             | Etinilestradiol       | 50         | Norgestrel             | 500        | Grageas            | 35.00       | 2                |
| Gynovin                | Etinilestradiol       | 30         | Gestodeno              | 75         | Grageas            | 67.20       | 4                |
| Gynovin CD             | Etinilestradiol       | 30         | Gestodeno              | 75         | Grageas            | 67.60       | 5                |
| Marvelon               | Etinilestradiol       | 30         | Desogestrel            | 150        | Tabletas           | 67.00       | 3                |
| Mercilon               | Etinilestradiol       | 20         | Desogestrel            | 150        | Tabletas           | 67.00       | 3                |
| Microgynon             | Etinilestradiol       | 30         | Levonorgestrel         | 150        | Grageas            | 27.90       | 3                |
| Microgynon CD          | Etinilestradiol       | 30         | Levonorgestrel         | 150        | Grageas            | 23.80       | 3                |
| Minulet                | Etinilestradiol       | 30         | Gestodeno              | 75         | Grageas            | 62.00       | 3                |
| Neogynon               | Etinilestradiol       | 50         | Levonorgestrel         | 150        | Grageas            | 26.25       | 5                |
| Neogynon CD            | Etinilestradiol       | 50         | Levonorgestrel         | 150        | Grageas            | 26.25       | 4                |
| Nordet                 | Etinilestradiol       | 30         | Levonorgestrel         | 150        | Grageas            | 20.50       | 5                |
| Nordiol                | Etinilestradiol       | 50         | Levonorgestrel         | 250        | Grageas            | 20.50       | 5                |
| Ortho-Novum 0.5 mg     | Mestranol             | 100        | Noretindrona           | 500        | Tabletas           |             | 3                |
| Ortho-Novum 1 mg       | Mestranol             | 80         | Noretindrona           | 1000       | Tabletas           |             | 3                |
| Ovral                  | Etinilestradiol       | 50         | Norgestrel             | 500        | Grageas            | 22.50       | 4                |
| Trinordiol (trifásico) | a) Etinilestradiol    | 30         | Levonorgestrel         | 50         | Grageas            | 16.00       | 3                |
|                        | b) Etinilestradiol    | 40         | Levonorgestrel         | 75         | Grageas            |             |                  |
|                        | c) Etinilestradiol    | 30         | Levonorgestrel         | 125        | Grageas            |             |                  |
| Trinovum (trifásico)   | a) Etinilestradiol    | 35         | Noretindrona           | 500        | Grageas            |             | 3                |
|                        | b) Etinilestradiol    | 35         | Noretindrona           | 750        | Grageas            |             |                  |
|                        | c) Etinilestradiol    | 35         | Noretindrona           | 1000       | Grageas            |             |                  |
| Triquilar (trifásico)  | a) Etinilestradiol    | 30         | Levonorgestrel         | 50         | Grageas            | 32.70       | 3                |
|                        | b) Etinilestradiol    | 40         | Levonorgestrel         | 75         | Grageas            |             |                  |
|                        | c) Etinilestradiol    | 30         | Levonorgestrel         | 125        | Grageas            |             |                  |
| Exluton                | ---                   | ---        | Linestrenol            | 500        | Tabletas           |             | 3                |
| Microlut               | ---                   | ---        | Levonorgestrel         | 30         | Tabletas           |             | 3                |

FUENTE: Diccionario de especialidades Farmacéuticas, 42 Edición.

\*Datos obtenidos directamente de tres farmacias, ubicadas en Cuautitlán Izcalli, Estado de México en el mes de Noviembre de 1997.

**TABLA XIX**  
**Datos Farmacocinéticos y de Biodisponibilidad de las formulaciones de Anticonceptivos Orales utilizados en México**

| NOMBRE COMERCIAL                         | BIODISPONIBILIDAD REPORTADA   | T <sub>MAX</sub> (HORAS)       | t <sub>1/2</sub>   | ELIMINACIÓN  |
|--|---|--------------------------------|--|--|
| Cilest                                   | Arriba de 80 % para Norgestimato<br>Aprox. 40 % para etinilestradiol (efecto de primer paso)                          | 1-2                            | 5 h para norgestimato<br>16-17 h para 17-diacetilnorgestimato<br>24 horas para Etinilestradiol | Norgestimato: por orina y heces<br>EE: 40 % Orina y 60 % heces   |
| Eugynon<br>Eugynon CD                    | Norgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 0.5 - 2                        | EE y Norgestrel.<br>24 h   | Como metabolitos, aproximadamente<br>50% orina y 50 % heces  |
| Gynovin<br>Gynovin CD                    | Gestodeno: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)   | 1                              | Gestodeno: 15 h<br>EE: 24 h  | Gestodeno: 60% orina y 40% hígado. EE:<br>40% orina y 60% hígado.  |
| Marvelon                                 | Desorgestrel: 76 - 81 % (rápida<br>metabolización a 3-ceto DSG, activo)<br>EE: 45 % (efecto de primer paso)           | DSG: 1.6<br>EE: 1.9            | 3-ceto DSG 20 - 24 h<br>EE: 13 - 22 h  | DSG: metabolismo en hígado y excreción<br>en orina.<br>EE: 40% orina y 60% hígado.                       |
| Mercilon                                 | Desorgestrel: 76 - 81 % (rápida<br>metabolización a 3-ceto DSG, activo)<br>EE: 45 % (efecto de primer paso)           | DSG: 1.6<br>EE: 1.9            | 3-ceto DSG. 20 - 24 h<br>EE: 13 - 22 h   | DSG: metabolismo en hígado y excreción<br>en orina.<br>EE: 40% orina y 60% hígado.                       |
| Microgynon<br>Microgynon CD              | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 1                              | EE y Levonorgestrel:<br>24 h   | Como metabolitos, aproximadamente<br>50% orina y 50 % heces  |
| Minulet                                  | Gestodeno: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)   | 1-2                            | Gestodeno: 15 h<br>EE: 24 h  | Gestodeno: 60% orina y 40% hígado. EE:<br>40% orina y 60% hígado   |
| Neogynon<br>Neogynon CD                  | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 0.5 - 1                        | EE y Levonorgestrel:<br>24 h   | Como metabolitos, aproximadamente<br>50% orina y 50 % heces  |
| Nordet                                   | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 1 - 4                          | EE : 25 h<br>Levonorgestrel: 24 h  | Levonorgestrel: 60% orina y 40% hígado<br>EE: 40% orina y 60% hígado                                     |
| Nordirol                                 | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 1 - 4                          | EE : 25 h<br>Levonorgestrel: 24 h  | Levonorgestrel: 60% orina y 40% hígado.<br>EE: 40% orina y 60% hígado.                                   |
| Ortho-Novum 0.5 mg<br>Ortho-Novum 1.0 mg | Por efecto del primer paso, el mestranol se<br>transforma en estradiol. No hay datos<br>reportados para noretisterona | No reportada<br>por fabricante | Mestranol: 50 h<br>Noretindrona: 75h   | Mestranol: Entra en circulación<br>enterohepática; elim. Principal por orina<br>Noretisterona: por orina |
| Ovral                                    | Norgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 1 - 4                          | EE : 25 h<br>Norgestrel. 24 h  | Norgestrel: 60% orina y 40% hígado. EE.<br>40% orina y 60% hígado.                                       |
| Trinordirol                              | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 1 - 4                          | EE : 25 h<br>Levonorgestrel: 24 h  | Levonorgestrel: 60% orina y 40% hígado.<br>EE: 40% orina y 60% hígado.                                   |
| Trinovum                                 | EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)<br>Noretindrona: No hay datos   | Noret : 2 h<br>EE: 1 - 1.7 h   | Noretindrona: 75 h<br>EE: 16 h   | Noretindrona: 70% en orina, resto en<br>heces. EE: 40% orina y 60% hígado.                               |
| Triquilar                                | Levonorgestrel: No efecto primer paso<br>EE: 40 - 45 % (efecto de primer paso)  | 0.5 - 1                        | EE : 25 h<br>Levonorgestrel: 24 h  | Levonorgestrel: 60% orina y 40% hígado.<br>EE: 40% orina y 60% hígado.                                   |
| Exluton                                  | No efecto primer paso   | No datos                       | No datos   | No datos   |
| Microlut                                 | No efecto primer paso   | 1 - 2                          | 24 h   | 60% orina y 40% hígado.  |

Las contraindicaciones, interacciones medicamentosas y las reacciones adversas reportadas corresponden exactamente a las mencionadas en la sección 8.3.2 del capítulo anterior, y a las Tablas XIV y XVI, por lo que no se presentan los datos.

### 9.3.2 Fase 2

Una vez recopilada la información anterior, se establecieron los parámetros ya desarrollados en la sección 9.2.2, que servirían como un indicio de las características deseables de los medicamentos que se desean seleccionar. La selección de tales parámetros se basó en la información que se pudo recopilar, y se trató de ordenar de tal modo que se abarcara un panorama global que involucrara cuestiones de biodisponibilidad, efectividad, inocuidad (pocas reacciones adversas), estabilidad y costos.

### 9.3.3 Aplicación de los Criterios de Selección

La aplicación de los criterios de selección se realizó utilizando la información bibliográfica<sup>24,25</sup>, y para los dos últimos criterios (estabilidad y costo) se preguntó directamente a una farmacia local el precio máximo al público de la lista de medicamentos. Los resultados de la asignación de puntuación se observan en la Tabla XX.

**TABLA XX**  
**Resumen de la Puntuación para la Selección de Anticonceptivos Orales Comercializados en México**

| NOMBRE COMERCIAL   | BIODISPONIBILIDAD Y FARMACOCINÉTICA |   |   | EFECTIVIDAD |   | INOCUIDAD       |                 | ESTABILIDAD | COSTO | TOTAL |
|--------------------|-------------------------------------|---|---|-------------|---|-----------------|-----------------|-------------|-------|-------|
|                    | A                                   | B | C | D           | E | F               | G               |             |       |       |
| Cilest             | 1                                   | 2 | 3 | 6           | 3 | 3               | 3               | 6           | 3     | 30    |
| Eugynon            | 1                                   | 2 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 4           | 4     | 28    |
| Eugynon CD         | 1                                   | 2 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 4           | 3.5   | 27.5  |
| Gynovin            | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 4               | 3               | 8           | 1     | 33    |
| Gynovin CD         | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 4               | 3               | 10          | 0     | 34    |
| Marvelon           | 1                                   | 2 | 4 | 6           | 3 | 4               | 3               | 6           | 1     | 30    |
| Mercilon           | 1                                   | 2 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 6           | 2     | 29    |
| Microgynon         | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 6           | 5     | 33    |
| Microgynon CD      | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 6           | 7     | 35    |
| Minulet            | 1                                   | 2 | 4 | 6           | 4 | 4               | 4               | 6           | 2.5   | 33.5  |
| Neogynon           | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 10          | 6.5   | 37.5  |
| Neogynon CD        | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 8           | 6     | 33    |
| Nordet             | 1                                   | 1 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 10          | 8     | 36    |
| Nordiol            | 1                                   | 1 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 10          | 9     | 38    |
| Ortho-Novum 0.5 mg | 2 <sup>13</sup>                     | 1 | 3 | 6           | 1 | 3 <sup>14</sup> | 4 <sup>15</sup> | 6           | 5     | 31    |
| Ortho-Novum 1 mg   | 2 <sup>5</sup>                      | 1 | 3 | 6           | 1 | 3 <sup>b</sup>  | 4 <sup>c</sup>  | 6           | 5     | 31    |
| Ovral              | 1                                   | 1 | 4 | 6           | 3 | 3               | 1               | 8           | 8     | 35    |
| Trinordiol         | 1                                   | 1 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 6           | 10    | 36    |
| Trinovum           | 1                                   | 2 | 1 | 6           | 1 | 4               | 4               | 6           | 5     | 30    |
| Triquilar          | 1                                   | 3 | 4 | 6           | 3 | 4               | 1               | 6           | 5     | 33    |
| Exluton            | 2                                   | 0 | 0 | 3           | 3 | 4 <sup>16</sup> | 3               | 6           | 5     | 26    |
| Microlut           | 2                                   | 2 | 4 | 3           | 3 | 4               | 1               | 6           | 5     | 30    |

A: Efecto del primer paso; B: T<sub>DBS</sub>; C: Vida media; D: ACO combinado o progestágeno sólo  
E: Tipo de progestágeno; F: Cantidad de estrógeno; G: Equilibrio entre reacciones indeseables y deseables en el progestágeno.

<sup>13</sup> El mestranol se transforma en etinilestradiol al pasar por el hígado, el cual es un estrógeno activo y por ello el compuesto no sufre pérdida de biodisponibilidad por este efecto de primer paso; de ahí la calificación de 2.

<sup>14</sup> La dosis usual de mestranol es de 50 µg, y esta dosis es más alta, de ahí la calificación.

<sup>15</sup> Los anticonceptivos trifásicos tienen menor potencial de producir efectos adversos.

<sup>16</sup> Al no tener estrógenos, los efectos adversos debidos a éstos no existen; de ahí la calificación alta.

## 9.4 APLICACIÓN DEL PROTOCOLO A ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES

### 9.4.1 Modificaciones

Para poder aplicar este protocolo a la Selección de Medicamentos Anticonceptivos inyectables, se deberían hacer algunas modificaciones en los criterios de selección puesto que algunos de los usados anteriormente son función de la vía de administración oral. Tales modificaciones se detallan a continuación.

#### 9.4.1.1 *Biodisponibilidad y Farmacocinética*

En vista de que existen datos farmacocinéticos no reportados ni por el fabricante ni por fuentes autorizadas (*Martindale*)<sup>25</sup>, se redujo este criterio a lo siguiente:

a) Tiempo en alcanzar la concentración máxima:

- de 2 - 3 días: 3 puntos
- de 3 - 6 días: 2 puntos
- de 5 - 10 días: 1 punto
- No reportado: 0 puntos

b) Duración de acción:

- 28 días: 2 puntos
- 3 meses: 6 puntos

### **9.4.1.2 Efectividad**

a) Se mantiene como en 9.2.2.2 : 6 puntos para anticonceptivos de combinación y 3 puntos para los progestágenos.

b) De acuerdo al progestágeno:

- Acetato de Medroxiprogesterona (larga duración): 6 puntos
- Algestona o noretisterona (menor duración): 3 puntos

### **9.4.1.3 Inocuidad**

Como la liberación de los activos es lenta y las dosis de estrógeno son bajas, se considera que el progestágeno es la fuente principal de los efectos adversos.

- Si el producto contiene Medroxiprogesterona (que interfiere poco con la lactación) se asignan 4 puntos.
- Si contiene enantato de noretisterona (poco estrogénico y poco androgénico) se asignan 2 puntos
- Si contiene algestona (aún menos androgénico) se dan 3 puntos.

### **9.4.1.4 Estabilidad y Costos**

Se quedan como se establece en los puntos 9.2.2.4 y 9.2.2.5, respectivamente.

#### 9.4.2 Aplicación del Protocolo Modificado a Anticonceptivos Inyectables

Una búsqueda en el PLM<sup>24</sup> reveló que en México existen 7 anticonceptivos inyectables. Cinco de éstos son medicamentos de combinación y solo 2 son del tipo progestágeno. El estrógeno utilizado es el estradiol, ya sea como cipionato, enantato o valerianato, mientras que se utilizan tres progestágenos principales: Acetónido de dihidroprogesterona (Algestona), Enantato de Noretisterona y Acetato de Medroxiprogesterona, este último en preparaciones de mayor duración.

Los resultados de la búsqueda se resumen en las Tablas XXI, XXII y XXIII.

**TABLA XXI**

#### **Datos Generales de Anticonceptivos Inyectables Comercializados en México**

| NOMBRE COMERCIAL | COMPUESTO ESTROGÉNICO    | DOSIS (mg) | COMPUESTO PROGESTÁGENO             | DOSIS (mg) | FORMA FARMACÉUTICA        | *COSTO (\$) | CADUCIDAD (AÑOS) |
|------------------|--------------------------|------------|------------------------------------|------------|---------------------------|-------------|------------------|
| Anafertin        | Enantato de Estradiol    | 5          | Acetofénido de Dihidroprogesterona | 75         | Ampolleta 1 ml            | 30.25       | 2                |
| Ciclofemina      | Cipionato de Estradiol   | 5          | Acetato de Medroxiprogesterona     | 25         | Ampolleta 0.5 ml          | 35.00       | 3                |
| Mesigyna         | Valerianato de Estradiol | 5          | Enantato de Noretisterona          | 50         | Ampolleta 1 ml            | 42.50       | 3                |
| Perlutal         | Enantato de Estradiol    | 10         | Acetofénido de Algestona           | 150        | Ampolleta 1 ml            | 36.90       | 3                |
| Yectames         | Enantato de Estradiol    | 5          | Acetofénido de Algestona           | 75         | Ampolleta 1 ml            | 15.70       | 2                |
| Depo-provera     | ---                      | ---        | Acetato de Medroxiprogesterona     | 50/ ml     | Ampolleta 3 ml con 150 mg | 48.00       | 2                |
| Noristerat       | ---                      | ---        | Enantato de Noretisterona          | 200        | Ampolleta 1 ml            | 53.40       | 3                |

FUENTE: Diccionario de especialidades Farmacéuticas, 42 Edición

\* Datos Obtenidos Directamente de 3 farmacias, ubicadas en Cuautitlán Izcalli, Estado de México, en el mes de Noviembre de 1997.



**TABLA XXII**

**Datos Farmacocinéticos y de Biodisponibilidad de las Formulaciones de Anticonceptivos Inyectables Utilizados en México**

| NOMBRE COMERCIAL | DURACIÓN DE ACCIÓN | T <sub>MAX</sub> (DÍAS)                                   | ELIMINACIÓN  | OBSERVACIONES   |
|------------------|--------------------|---|--|---|
| Anafertin        | 28 días            | Datos no reportados                                       | Enantato de Estradiol, se elimina a través de orina<br>Acetofénido de dihidroxiprogesterona: a través de las heces | Efectos androgénicos muy bajos, casi en cero  |
| Ciclofemina      | 28 días            | Cipionato de Estradiol: 2 -3 días<br>Acetato de MPG: 3 -6 | Estradiol, vía hepática<br>Acetato de Medroxiprogesterona: orina y heces   | Efectos androgénicos muy bajos  |
| Mesigyna         | 28 días            | 85 % de la dosis se excretó en 28 días                    | Estradiol: predominantemente por orina<br>NET: 50 % en orina y 40 % en heces                                       | Carece de efectos inhibidores sobre los mecanismos de lactación. Tiene efectos androgénicos aunque bajos                  |
| Perlutal         | 28 días            | Datos no reportados                                       | Estradiol: predominantemente por orina<br>Algestona: por heces   | Efectos adversos comunes de la combinación  |
| Yectames         | 28 días            | Datos no reportados                                       | Por vía biliar y urinario  | Efectos adversos comunes de la combinación  |
| Depo-provera     | 3 meses            | Datos no reportados                                       | Principalmente en heces  | Efectos adversos: náusea, cefalalgia, lactorrea, amenorrea, aumento de peso. Se afirma que no interfiere con la lactación |
| Noristerat       | 3 meses            | 5 - 10  | 40 % por vía renal, 60 % por heces   | Carece de efecto inhibidor sobre la lactación   |

FUENTE: PLM y Martindale.

En la Tabla XXIII se observa la puntuación que se obtuvo para cada medicamento.

**TABLA XXIII**

**Resumen de la Puntuación para la Selección de Anticonceptivos Inyectables Comercializados en México**

| NOMBRE<br>COMERCIAL | BIODISPONIBILIDAD<br>Y FARMACOCINÉTICA |   | EFECTIVIDAD |   | INOCUIDAD | ESTABILIDAD | COSTO | TOTAL |
|---------------------|--|---|-------------|---|-----------|-------------|-------|-------|
|                     | A                                      | B | C           | D |           |             |       |       |
| Anafertin           | 0                                      | 2 | 6           | 3 | 3         | 4           | 7     | 25    |
| Ciclofemina         | 2.5                                    | 2 | 6           | 6 | 4         | 6           | 6     | 32.5  |
| Mesigyna            | 0                                      | 2 | 6           | 3 | 2         | 6           | 5     | 24    |
| Perlutal            | 0                                      | 2 | 6           | 3 | 3         | 6           | 4     | 24    |
| Yectames            | 0                                      | 2 | 6           | 3 | 3         | 4           | 10    | 28    |
| Depo-provera        | 0                                      | 6 | 3           | 6 | 4         | 4           | 1     | 24    |
| Noristerat          | 0                                      | 6 | 3           | 6 | 4         | 6           | 0     | 25    |

A: T<sub>mas</sub>; B: Duración de acción; C: ACO combinado o progestágeno sólo; D: Tipo de progestágeno

# **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

# X. ANÁLISIS DE RESULTADOS

## 10.1 SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Entre todos los medicamentos que conforman el cuadro anticonceptivo mexicano, existen tres tipos principales de medicamentos: de combinación de *estrógeno/progestágeno simple*, combinación trifásica y *progestágeno simple*. Estos tipos obedecen a distintas necesidades y sería adecuado tener en la Farmacia de un Hospital un medicamento de cada tipo. Por ejemplo, los *progestágenos* son adecuados para madres que están en periodo de lactación.

Con respecto a los resultados de la aplicación del protocolo, puede verse que la mayor puntuación la tuvo el medicamento Nordiol (un combinado) seguido por el Nordet, ambos de la compañía Wyeth. En esta decisión influyeron principalmente los aspectos de estabilidad y costo, pero también el aspecto de efectividad, puesto que el *etinilestradiol* como *estrógeno*, y el *levonorgestrel* como *progestágeno*, son fármacos muy potentes. También influyó el que el fabricante incluyera datos de *farmacocinética* y *biodisponibilidad* en su información técnica.

Los *progestágenos* solos dieron bajas puntuaciones debido principalmente a que no se obtuvieron valores de *biodisponibilidad* y *farmacocinética*, así como precio de venta al público, puesto que de tres farmacias muestreadas, ninguna tuvo estos medicamentos. Esto podría ser porque su demanda es limitada a mujeres que no pueden utilizar *estrógenos* y a madres que amamantan a sus hijos.

Esto da una idea de que los *progestágenos* tienen serias desventajas para ser seleccionados, puesto que su distribución es limitada y su disponibilidad, escasa. Lo anterior indicaría que si se desea tener estos productos en la Farmacia del hospital, se tendrían que tener altos inventarios, tal vez hasta de un año de existencias (no podría ser más por la caducidad de los medicamentos).

Un anticonceptivo trifásico que dio una alta puntuación fue el trinordiol, también de Wyeth, en especial por su precio, estabilidad y efectividad. Además fue fácil de encontrar en las Farmacias. Se considera que este producto es adecuado para ser seleccionado como una opción para aquellas mujeres sensibles a los estrógenos, ya que con la combinación trifásica se tienen menos efectos adversos.

En resumen, los medicamentos seleccionados con este protocolo fueron los siguientes:

|                        |   |
|------------------------|---|
| COMBINACIÓN:           | Nordiol Grageas (primera opción)                          |
|                        | Nordet Grageas (segunda opción)                           |
| COMBINACIÓN TRIFÁSICA: | Trinordiol Grageas (primera opción)                       |
|                        | Triquilar Grageas (segunda opción)                        |
| PROGESTÁGENO SOLO:     | Microlut Grageas (sólo en caso de requerimiento especial) |

## 10.2 SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES

En este caso, tenemos en México dos tipos de medicamentos anticonceptivos inyectables: los combinados y los progestágenos simples. Estos últimos tienen mayor duración, pero está reportado que el retorno a la fertilidad puede ser retardado en varios meses después de la terminación de la terapia anticonceptiva.

Un hecho importante es que los proveedores no reportan datos de biodisponibilidad en su información técnica, además de que no se encontraron datos de farmacocinética en el *Martindale*<sup>25</sup>. El medicamento con mayor puntuación, Ciclofemina de Laboratorios Carnot, fue elegido principalmente por efectividad, inocuidad y estabilidad, adquiriendo el costo un valor secundario. En cambio, el segundo fármaco seleccionado, Yectames de Laboratorios Grossman, fue elegido por costo, inocuidad y efectividad (en ese orden). Ambos son anticonceptivos de combinación.

A pesar de que la duración de la acción se considera importante, la falta de otros datos farmacocinéticos como el  $T_{max}$  provocó que los progestágenos de acción prolongada tuvieran baja puntuación. Sin embargo, su aplicación en mujeres con problemas de sensibilidad a los estrógenos obliga a incluirlos dentro del cuadro de la Farmacia Hospitalaria. Aunque el Depo-provera de Pharmacia-Upjohn es recomendado ampliamente en publicaciones especializadas<sup>22</sup>, su precio más alto con respecto a la otra opción la hace quedarse en segundo lugar. Otro factor importante es el hecho reportado de que el retorno de la ovulación normal puede ser retardado hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Por todo lo anterior, los medicamentos elegidos fueron los siguientes:

**ANTICONCEPTIVOS DE ACCIÓN MENSUAL:**

|                    |                          |                       |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Cyclofemina</b> | <b>Inyectable 0.5 ml</b> | <b>Primera Opción</b> |
| <b>Yectames</b>    | <b>Inyectable 1 ml</b>   | <b>Segunda Opción</b> |

**ANTICONCEPTIVOS PROGESTÁGENOS:**

|                     |                        |                       |
|---------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>Noristerat</b>   | <b>Inyectable 1 ml</b> | <b>Primera Opción</b> |
| <b>Depo-Provera</b> | <b>Inyectable 1 ml</b> | <b>Segunda Opción</b> |

### 10.3 SOBRE EL PROTOCOLO DE SELECCIÓN

El protocolo de Selección de Medicamentos Anticonceptivos propuesto es un sistema científico y objetivo para decidir la compra y la administración de inventarios de una Farmacia. Sin embargo, es susceptible de ser mejorado con un mayor número de criterios, o una mejor asignación cuantitativa de parámetros. Los parámetros utilizados fueron los que estuvieron más en posibilidades de ser determinados por la autora de este trabajo.

También hay que comentar que es necesario obtener mayor cantidad de datos farmacocinéticos de estos fármacos para poder hacer una selección todavía más objetiva.

Finalmente hay que hacer notar que ningún medicamento anticonceptivo es la solución ideal.

## XI. CONCLUSIONES

- 1) *El Anticonceptivo Oral que reúne las mejores características para ser elegido como parte del Cuadro Básico de una farmacia de hospital es Nordiol Grageas de Laboratorios Wyeth.*
- 2) *Trinordiol Grageas es una opción adecuada de un Anticonceptivo trifásico.*
- 3) *Los progestágenos son opciones secundarias que sólo se usan en casos especiales y que se consiguen más difícilmente.*
- 4) *El Anticonceptivo Inyectable que reunió las mejores características fue Cyclofemina de Laboratorios Carnot.*
- 5) *Los progestágenos como Noristerat y Depo-Provera son opciones válidas para anticoncepción prolongada.*
- 6) *El Protocolo propuesto reúne buenas características para ser usado en la Selección de Medicamentos Anticonceptivos. Sin embargo, es susceptible de ser mejorado.*



# BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Rapp, R. P. "Drug Product Selection by the Pharmacist" . *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. James Swarbrick y J. C. Boylan, Editores. Marcel Dekker Inc., NY (1988). Vol. 1, pags. 477-494.
- <sup>2</sup> Carroll, N. V., Fincham, J. E., y Cox, F. M. The effects of differences in state drug product selection laws on pharmacists' substitution behavior. *Med. Care* **25**: 1069-1077 (1987).
- <sup>3</sup> Colaizzi, J. L., y Barone, J. A. Physician and pharmacist attitudes toward a generic incentive program. *New Jersey Med.* **83**:153-156 (1986).
- <sup>4</sup> ASHP Statement on the Pharmacy and Therapeutics Committee. *Practice Standards of ASHP 1989-1990*. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, pag. 3.
- <sup>5</sup> Rosenstein, Emilio. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Ediciones PLM, México, 1996. Página 102.
- <sup>6</sup> NOM 0'73-SSA-1993. Estabilidad de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación.
- <sup>7</sup> Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, &° Ed., US Department of Health and Human Services, Public Health Services, US Food and Drug Administration, Center for Drugs and Biologics, Rckville, MD, 1985. Pags. 1-2.
- <sup>8</sup> *Federal Register*, Enero 7, 1977, Parte III. Department of Health, Education and Welfare. U.S. Food and Drug Administration, Washignton DC, pags. 1624-1653.
- <sup>9</sup> Wagner, J. G. *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics* Drug Intelligence Publications. Hamilton, Ill., 1975. Pags. 344-345.
- <sup>10</sup> Varley, A. B. *JAMA*, **206**: 1745 (1968).
- <sup>11</sup> Barr, W. H. *Drug Information Bulletin*, **3**: 27-45 (1969).
- <sup>12</sup> Karch, \_F.E., y Lasagna, L., *J.A.M.A.*, **234**:1236-1241 (1975)
- <sup>13</sup> Rawlins, M. D. Y Thompson, J. W. "Pathogenesis of Adverse Drug Reactions". En *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 2° De., D.M. Davies, editor. Oxford University Press, New York (1981). PÁGS. 11-34.

---

<sup>14</sup> Poirier, T. I. "Adverse Drug Reactions". En *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. J. Swarbrick y J. C. Boylan, Editores. Marcel Dekker Inc., New York (1988). Págs. 121-146.

<sup>15</sup> Greenwood, D. T. Y Todd, A. H. From Laboratory to Clinical Use. En *Clinical Trials* (F.N. Johnson y S. Johnson, Eds.) Blackwell Scientific Publications, Londres 1977. Pags. 28-29.

<sup>16</sup> PDR, Medical Economics Company, Inc. Oradell, NJ. Pag 1694.

<sup>17</sup> PDR, Medical Economics Company, Inc. Oradell, NJ. Pag. 750.

<sup>18</sup> PDR, Medical Economics Company, Inc. Oradell, NJ. Pag. 575.

<sup>19</sup> Ferguson, H. B., y Simeon, J. G. *prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 8 (4-6) :683-686 (1984).

<sup>20</sup> Cato, A., Lai, A., y Sutton, R. "Clinical Evaluation of Drugs". En *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* J. Swarbrick y J. C. Boylan, Editores. Marcel Dekker Inc., New York, USA (1988). Vol 2., páginas 457-481.

<sup>21</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*. Viernes 8 de Marzo de 1996. Páginas 60-64.

<sup>22</sup> Bucci, K.K., y Stier, D. "Contraception and Infertility" En *Pharmacotherapy; A pathophysiological Approach*. Di Pino, J.T. y otros, Editores. Appleton & Lange, Connecticut (1992) , 2ª Edición, págs 1211-1230.

<sup>23</sup> Hatcher, R.A. y col. *Contraceptive Technology 1990-1992*. 15ª Edición revisada New York, Irvington, (1990)

<sup>24</sup> Rosenstein, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Ediciones PLM, México, DF (1996). 42º Edición.

<sup>25</sup> Sex Hormones. En *Martindale, The Extrapharmacopoeia*. 27º Edición, UK. Pags 1160-1170.