

Farmacología

Volumen 2

No. 01

Enero - Junio 2023

Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo en el primer nivel de atención.

Álvarez-Rueda J Moisés y Verduzco Fragoso.
p. 04

Farmacovigilancia a través del Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud UNAM.

Gustavo A. Olaiz Fernández, Elena Gómez Peña, Angélica María Hernández Fernández, Celia Catalina Romero Amaro, Arturo Juárez López, Félix Jesús Vicuña de Anda Jesús Enrique Morales Ríos y Omar F. Carrasco.
p. 19

Revisión Farmacológica de ibuprofeno.

Dra Ingrid Amalinalli Ortíz Reyes y Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina.
p. 29

Pioglitazona (Thiazolidinedionas).

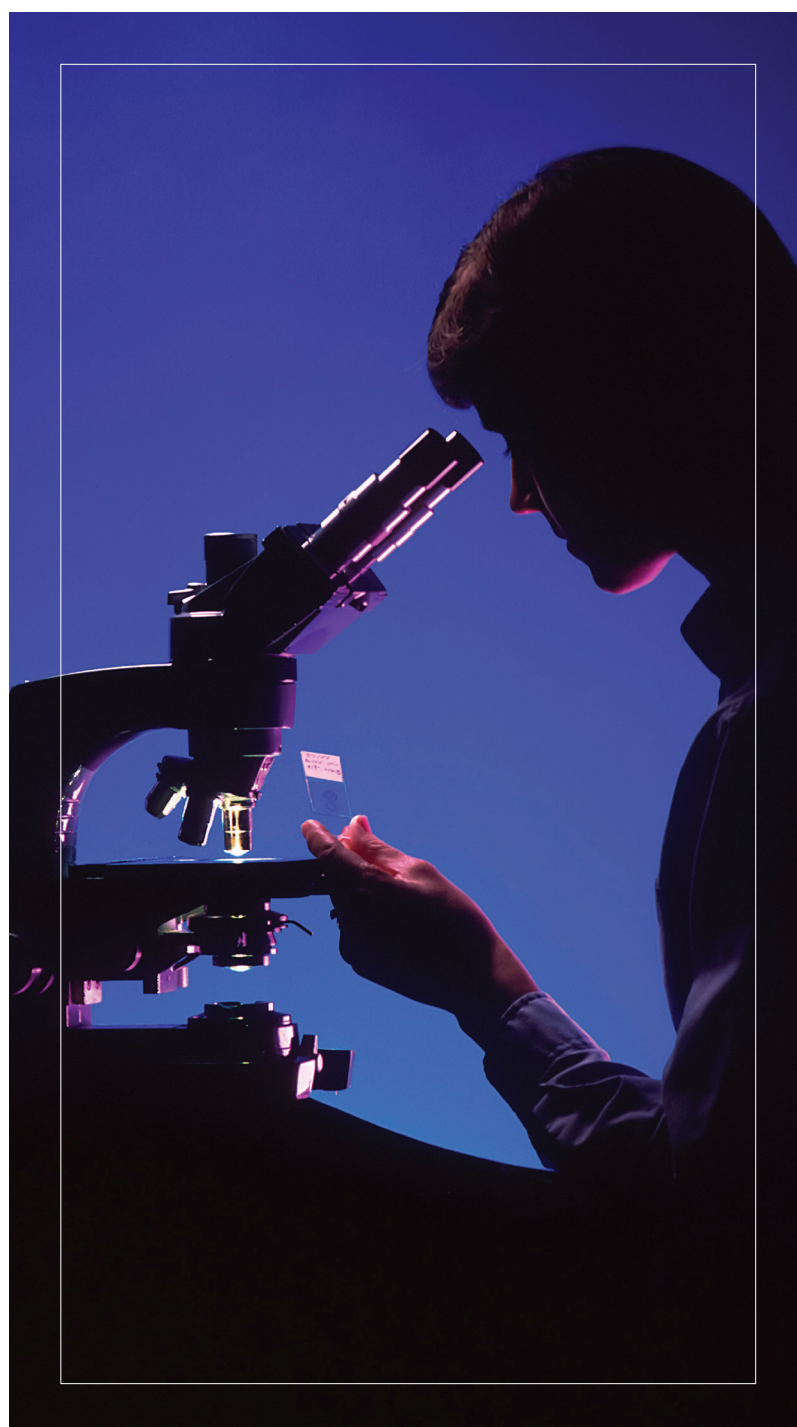
Francisco Martínez Flores, Elizabeth Arce de la Vega y Sergio Galicia Zapatero.
p. 36

Síndrome diarreico.

Jesús Enrique Morales Ríos y Omar F. Carrasco.
p. 47

Estudio de Fase I para determinar la tolerabilidad tópica de Ion Gel ZCM-25.

Susana Tera Ponce, Efrén Alejandro Alonso Castro y QFB Beatriz Armendáriz Guillén.
p. 55



Director

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Editor

Omar F. Carrasco

Consejo Editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci. Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

• Dr. Omar F. Carrasco. Editor en Jefe. • Dra. Irene Durante Montiel. Secretaría General. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Sánchez Bringas. Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Margarita Cabrera Bravo. Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe S. García de la Torre. Jefa del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez. Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Julieta Garduño Torres. Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José Benjamín Guerrero López. Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Martha Luz Ustarroz Cano. Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • M. en C. Adrián García Cruz. Jefe del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alejandro Alayola Sansores. Jefe del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Andrés Navarrete Castro. Desarrollo de nuevas moléculas. Facultad de Química, UNAM. • Dr. Federico Martínez Montes. Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Gustavo A. Olais Fernández. Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Enrique Hong Chong. Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV. • Dra. Virginia Inclán Rubio. Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Rubén Argüero Sánchez. Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. María Isabel García Peláez. Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos. Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. E. Mahuina Campos Castolo. Profesora del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jesús Benítez Granados. Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Diana Barrera Oviedo. Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Karla Duarte Pérez. Anestesia y Dolor. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Claudia Gómez Acevedo. Farmacología Conductual. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Ruth Jaimez Melgoza. Estrógenos y Hemostasia. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Cristina Lemini Guzmán. Farmacología Endocrina. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Aurora de la Peña Díaz. Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Susana Tera Ponce. Farmacocinética. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Rosa Ventura Martínez. Dolor y Plantas Medicinales. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Domingo F. Aguilar Medina. Coordinador de Enseñanza. Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda. Farmacocinética y Toxicología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Enrique Gómez Morales. Hematología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. Dr. Alejandro Jiménez Orozco. Farmacología Celular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Arturo Juárez Flores. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Gil A. Magos Guerrero. Fitofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Juan A. Molina Guarneros. Farmacoepidemiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Luis M. Montaña Ramírez. Farmacología del Asma. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Jesús E. Morales Ríos. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Víctor Torres Flores. Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Marco A. Velasco Velázquez. Farmacología Molecular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Félix Vicuña de Anda. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

REVISTA FARMACOLOGÍA, Vol 2, No.1 Enero - Junio 2023

REVISTA FARMACOLOGÍA, Vol 2, No.1. Enero - Junio 2023, es una publicación bianual editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Circuito Interior s/n, Ciudad Universitaria, Col. Copilco, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, Tel. 555623-2167, URL: http://farma.facmed.unam.mx/wp/?page_id=3007 correo electrónico revistafarmacologia@facmed.unam.mx, Editor responsable: Omar Francisco Carrasco Ortega, Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-092322411700-102, ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Responsable de la última actualización de este número, Omar Francisco Carrasco Ortega, Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Circuito s. n., Ciudad Universitaria, col. Copilco, alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, C. P. 04510, Tel. 555623-2167, fecha de última modificación, 29 de junio de 2023.

El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista del Editor, de la revista ni de la UNAM. Se autoriza cualquier reproducción parcial o total de los contenidos de la publicación, siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académicos, citando invariablemente la fuente sin alteraciones del contenido y dando los créditos autorales. Para otro tipo de reproducción comunicarse con Omar Francisco Carrasco Ortega, omar.f.carrasco@facmed.unam.mx Revista Farmacología no cobra aportaciones a sus autores para publicarse.

Contenido

Editorial Pág. 03

01 Pág. 04

Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo en el primer nivel de atención.

Álvarez-Rueda J Moisésa y Verduzco Fragoso.

02 Pág. 19

Farmacovigilancia a través del Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud UNAM.

Gustavo A. Olais Fernández, Elena Gómez Peña, Angélica María Hernández Fernández, Celia Catalina Romero Amaro, Arturo Juárez López, Félix Jesús Vicuña de Anda Jesús Enrique Morales Ríos4 y Omar F. Carrasco.

03 Pág. 29

Revisión Farmacológica de ibuprofeno.

Dra Ingrid Amalinalli Ortiz Reyes y Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina.

04 Pág. 36

Pioglitazona (Thiazolidinedionas).

Francisco Martínez Flores, Elizabeth Arce de la Vega y Sergio Galicia Zapatero.

05 Pág. 47

Síndrome diarreico.

Jesús Enrique Morales Ríos y Omar F. Carrasco.

06 Pág. 55

Estudio de Fase I para determinar la tolerabilidad tópica de Ion Gel ZCM-25.

Susana Tera Ponce, Efrén Alejandro Alonso Castro y QFB Beatriz Armendáriz Guillén.

Editorial

Investigación de fases tempranas en México.

Las fases de investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos aseguran la efectividad y seguridad de los medicamentos que utilizamos todos los días.

Es poco frecuente que en nuestro país se realice investigación de fase I o II, es decir, investigación que explora la exposición inicial de estrategias terapéuticas en seres humanos. Las razones son múltiples, entre ellas, el esfuerzo económico que representa para los laboratorios que desarrollan estas fórmulas innovadoras y los costos vinculados a la realización de estos estudios en centros de investigación que requieren una extensa lista de capacidades técnicas, materiales y humanas.

Afortunadamente para nuestro país, contamos con centros de investigación de estas características, investigadores capaces de conducir estos ensayos y empresas comprometidas con la exploración de nuevos fármacos en México.

En este número se describe uno de estos ensayos de fases iniciales, también se revisan las características farmacológicas de medicamentos que se usan con frecuencia y compartimos con Ustedes una revisión pato-farmacológica de la enfermedad diarreica.

Omar F Carrasco.

Editor

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277,
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.0> Ciudad de México

Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo en el primer nivel de atención.

Álvarez-Rueda J Moisés^{a,b,c}, Verduzco Fragoso W^d.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277,
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.1> Ciudad de México

^aUnidad de Psicofisiología (UPF). Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. ^bDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM. ^cEx-Presidente de la Asociación Mexicana de Farmacología A. C. ^dExprofesor de Pregrado y Postgrado. Facultad de Medicina. UNAM

Autor de correspondencia:

Dr. J. Moisés Álvarez Rueda, E-mail. moiar@unam.mx, ORCID:0009 0005 3551 9106

Trastorno Depresivo, Terapéutica, Salud Mental

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades mentales impactan de manera importante la calidad de vida de la población, son responsables del 7.5% de la carga global en salud, lo que representa 15 millones de días perdidos por mortalidad prematura o por discapacidad y afectan el curso de otras enfermedades crónicas (comorbilidades). A pesar de su alta prevalencia, 12% de la población entre 18 y 65 años, sólo un porcentaje bajo de pacientes (17.7%) recibe tratamiento, el cual se duplica (34.4%) en casos de trastornos graves, por lo que se hace necesario prevenir las enfermedades mentales. En México, los trastornos mentales son responsables del 25% de años de vida asociados con discapacidad en los hombres y de 23% en las mujeres. Por lo que una salud mental con una visión a largo plazo, requiere acciones inmediatas en las poblaciones más jóvenes; y en la actualidad en los Adultos Mayores (AM)^{1,2,3}.

La depresión es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2015, más de 300 millones de personas padecen depresión, 50 millones de ellas en el Continente Americano (aproximadamente el 5% de la población de esta región); el estigma y el prejuicio hacia los trastornos mentales así como la insuficiencia de recursos impiden que muchos de ellos reciban tratamiento. Aún en los países con altos ingresos, 50% de las personas con depresión no reciben tratamiento, con el consecuente impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes. Otro problema, para la atención eficaz, es la evaluación errónea o el subdiagnóstico³.

En promedio, en la salud mental solo se invierte 3% del presupuesto total de salud de los países, el rango va de 1-5%, no considerando que invertir en este rubro beneficia el desarrollo económico al aumentar la productividad por menor ausentismo laboral. La OMS ha calculado que el costo de este padecimiento para un periodo de 15 años, 2016-2030, en 36 países en que se realizó la estimación, representará una pérdida económica global de un billón de dólares anuales, que repercute en las familias, los empleadores y los gobiernos. Conforme a cifras de la OMS, más de 90 países

miembros han implementado programas con base al Plan de Acción Integral sobre Salud Mental 2013-2020 de la OMS, para el tratamiento de la depresión y otros trastornos mentales^{2,3}.

EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia de la depresión, en la población general, es del 5-6 %, en tanto que su prevalencia es del 17%. El 15% de los pacientes deprimidos consume el suicidio, en particular, aquellos con historia de intentos de suicidio previos. El riesgo de recurrencia es alto: 50% después del primer episodio, 70% después de dos episodios y 90% después de tres episodios².

Encuestas de psicopatología y autolesiones en alumnos de nuevo ingreso de universidades mexicanas previas a la pandemia de COVID-19 reportaron que 27% de los jóvenes presentó algún trastorno mental por lo menos una vez en su vida; 10.7% indicó sufrir depresión (7.3% hombres y 4.3% mujeres); 10.4% ansiedad (6.6% hombres y 14.4% mujeres); 12.2% reportó tener pensamientos o acciones suicidas (14.3% hombres y 15.9% mujeres)⁴.

México se encuentra en la media de las prevalencias, pero la mayor se presenta en las personas que requieren ayuda y no la reciben porque no saben solicitarla, además del estigma y desinformación para ello. Durante la pandemia por COVID-19 países como China, España, Irán, Iraq, India, Italia, Japón, Nepal, Nigeria y Reino Unido reportaron que 31.9% de la población refirió padecer ansiedad y 33.7% depresión. En México la situación fue similar, mediante encuestas telefónicas 32.4% de los entrevistados respondieron haber padecido ansiedad y 27.2% depresión⁵. En los centros de atención primaria la prevalencia se ubica entre el 4 y el 8% y sus formas menos severas pueden ser 3 veces más frecuentes que la depresión mayor. En este mismo nivel de atención los tipos de depresión que con mayor frecuencia se presentan son los episodios leves y los moderados⁵.

El riesgo de padecer depresión se ve agravado por factores como la pobreza, el desempleo, acontecimientos vitales como la muerte de un ser querido o la ruptura de una relación de pareja; la enfermedad física y los problemas provocados por el alcohol y otras sustancias de abuso. Otros factores de riesgo son:

Género: dos veces más común en mujeres que en hombres⁶⁻¹⁴. Edad: la mayoría de los casos inician entre los 20 y los 40 años. Familia: el riesgo es 1.5-3 veces más elevado en pacientes con antecedentes Familiares¹⁵ Pacientes con Trastorno por Déficit de Atención¹⁶.

En tanto que el elevado costo social se debe a¹:

Mal diagnóstico o sub-diagnóstico.

Mal manejo terapéutico o sub-tratada.

Altas tasas de deterioro psicosocial y físico.

Altas tasas de comorbilidad, especialmente con trastornos de ansiedad, alcoholismo y/o trastornos de personalidad.

Alta tasa de suicidios, 15%. En países como Estados Unidos, se estima que el costo anual es de \$44 mil millones de dólares, 55% por pérdida de productividad.

La depresión aumenta el riesgo de trastornos por uso de sustancias, o de otras enfermedades como la de diabetes o las cardiopatías y estas a su vez pueden ser factores de riesgo para la depresión^{15,16,17}.

PREVENCIÓN

Se recomienda poner atención en los aspectos que más afectan cotidianamente a los pacientes con depresión y provocan mayor impacto funcional. Hay que tomar en cuenta los aspectos sociodemográficos y culturales que afectan los síntomas de la depresión e influyen en el tratamiento, como el género, la familia y las redes sociales. Se recomienda favorecer la comunicación de los sentimientos y emociones en un ambiente empático y basado en el respeto^{16,17}.

No hay que descartar la terapia electroconvulsiva, útil en caso de depresión refractaria, riesgo suicida o depresión con síntomas psicóticos. También,

deben sugerirse modificaciones en los hábitos de alimentación, de actividad y de sueño¹⁸, ya que en ocasiones modificar estos hábitos puede llevar a una mejoría de los cuadros depresivos.

UNIDAD DE PSICOFISIOLOGÍA FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO HÁBITOS DE SUEÑO. SUGERENCIAS:

1. El ambiente de sueño debe ser propicio (cama, colchón, almohada, cobijas, temperatura, iluminación, ruido exterior, etc). Deberá ser un espacio silencioso, no asociado a los hábitos higiénicos, las reuniones familiares o para ver televisión.
2. Métase a la cama sólo si es de noche y tiene sueño. Abandone la cama si ha perdido el sueño.
3. Levántese a la misma hora todos los días (si es necesario utilice despertador).
4. Levántese y acuéstese a la misma hora, todos los días. Evite las siestas, el trabajo o cualquier actividad o situación que pueda afectar los hábitos de sueño. No se acueste demasiado temprano, antes de su horario habitual, intentando recuperar el sueño perdido, ya que una moderada restricción ocasional de sueño condiciona una mejor calidad.
5. Haga ejercicio con frecuencia (de ser posible diariamente), en la mañana o por la tarde, pero no inmediatamente antes de la hora de acostarse, ya que esto puede aumentar las dificultades para dormir.
6. Evite cenas copiosas (abundantes) o pesadas por la noche, poco tiempo antes de ir a dormir.
7. Evite el consumo excesivo de alcohol, cafeína o nicotina (tabaco), varias horas antes de ir a la cama. Una pequeña cantidad de alcohol puede ayudar a dormir, en algunos individuos, pero no se recomienda en forma cotidiana.
8. Trate de realizar actividades placenteras o relajantes como baño caliente o lectura, poco tiempo antes de dormir.
9. Ver televisión, escuchar radio o leer, en la cama, puede afectar el inicio del sueño. Identifíquelo y si es el caso, no realice estas actividades por un tiempo.
10. Trate de evitar exposiciones prolongadas a eventos circadianos naturales, cómo la luz del sol; ya que se ha demostrado que, en los adultos mayores, puede propiciar un síndrome de fase retardada de sueño.

DESCANSE. BUENAS NOCHES

DIAGNÓSTICO.

Hay varios factores que pueden afectar el desarrollo, el curso o la gravedad de la depresión, por lo que debe evaluarse la duración del episodio depresivo, el número, la intensidad de los síntomas y problemas asociados (comorbilidad)^{19,20,21}. También, deben evaluarse los apoyos sociales, las relaciones interpersonales, el grado de discapacidad, el riesgo de autoagresión y la respuesta a tratamientos previos^{15,16,17}.

El Trastorno Depresivo (TD), se caracteriza por un sentimiento persistente de tristeza acompañado de sentimientos de inutilidad y desesperanza, así como de pérdida de interés por las actividades cotidianas e incapacidad para disfrutarlas (anhedonia), durante un período mínimo de dos semanas, y disminución en la capacidad de concentración, apareciendo incluso fatiga extrema. En síntesis, la persona con depresión sufre una merma en su funcionamiento global^{18, 19, 20}.

Los pacientes que presentan un TD no siempre lo identifican como tal, lo que dificulta su diagnóstico en el primer nivel de atención, además de que con frecuencia su presentación clínica es atípica, o el paciente considera su condición como un conjunto de reacciones personales, ante pérdidas o enfermedades médicas crónicas y/o sentimientos de inutilidad. Con frecuencia, los síntomas depresivos se manifiestan como insomnio, pérdida del apetito o poco interés en las actividades cotidianas; en otras ocasiones, el cuadro se confunde con estrés o con ansiedad¹⁸. Algunos pacientes no consultan al médico y menos al psiquiatra, por prejuicios o temor a la estigmatización. Del 5 al 10% de los pacientes en atención primaria presentan depresión y 50% de ellos son atendidos en este nivel. Los médicos generales identifican la depresión en un 90% de los casos cuando se trata del único trastorno presente. Esta tasa disminuye hasta 50% cuando se enmascara con somatización (depresión atípica). Solo el 20% de estos pacientes son atendidos por el médico psiquiatra²¹. En el peor de los escenarios, la depresión puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan cerca de 800 000

personas y actualmente constituye la segunda causa de muerte en población de 15-29 años de edad.

ETIOLOGÍA.

La depresión es el resultado de interacciones complejas entre factores biológicos, psicológicos y sociales. Los eventos vitales adversos, como el desempleo o el duelo, aumentan la probabilidad de precipitar un cuadro depresivo. A su vez, la depresión puede generar más estrés y más disfunción y empeorar la calidad de vida de la persona afectada^{20,21,22}.

Hay evidencia de la asociación entre la depresión y la salud física. Así, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares pueden producir depresión, y viceversa. Las sustancias neuroquímicas como la Noradrenalina (NA), la Serotonina (5-HT) y la Dopamina (DA) participan en la etiología de los trastornos mentales y en particular en la depresión¹⁹.

CUADRO CLÍNICO.

Dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves. Una distinción fundamental es la establecida entre la depresión en personas con o sin antecedentes de episodios maníacos. La presencia de episodios maníacos determinará el diagnóstico de Trastorno Bipolar. Los episodios depresivos pueden ser crónicos y recurrentes, especialmente cuando no se tratan^{23,24,25}.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, DSM-V PARA EPISODIO DEPRESIVO MAYOR²¹

(≥ 5 Síntomas en el mismo período de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada casi todos los días.
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrente (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA.

La comorbilidad de los trastornos depresivos y la ansiedad sugiere que tal vez exista una causa subyacente común, como la probable relación de la disminución de las sustancias químicas (neurotransmisores), tales como la NA, la 5-HT o la DA, en sus sitios de acción^{1, 17}.

1. Trastornos de Ansiedad
2. Consumo/ abuso/ dependencia de alcohol sustancias psicoactivas
3. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
4. Trastornos somatomorfos
5. Trastornos psicóticos
6. Trastornos de Personalidad

COMORBILIDAD MÉDICA.

1. Enfermedades crónico-degenerativas:
2. Diabetes Mellitus
3. Hipertensión Arterial
4. Enfermedad Cardiovascular
5. Enfermedades tiroideas
6. Enfermedades Neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson
7. Enfermedades autoinmunes (p. ej. Esclerosis múltiple)
8. Cáncer
9. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH)

En los centros de atención primaria los trastornos depresivos se asocian con otra enfermedad aproximadamente en la mitad de los casos. En general, cuanto más grave es la enfermedad médica, mayor es el riesgo de tener un episodio depresivo o ansioso.

Se puede mencionar que los médicos identifican la depresión cuando no se acompaña de enfermedades médicas graves o de diagnósticos médicos múltiples. También, se ha descrito que los médicos identifican con mayor facilidad a la enfermedad depresiva en personas viudas, separadas, desempleadas o jubiladas^{26,27}.

Las comorbilidades tienen las siguientes implicaciones:

1. Síntomas más severos
2. Mayor curso crónico de la enfermedad
3. Mayor deterioro ocupacional
4. Mayor deterioro funcional, con el consiguiente aumento del uso de recursos de servicios de salud
5. Respuesta más pobre al tratamiento
6. Aumento de la incidencia de suicidio
7. Aumento de la carga social

TRATAMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA.

El tratamiento farmacológico está indicado en todos los casos de depresión, de leve a grave. Ningún antidepresivo ha mostrado superioridad sobre los otros. Si bien, un problema frecuente es el incumplimiento terapéutico derivado de los prejuicios comunes hacia los antidepresivos y la insuficiente educación médica sobre la depresión²⁷⁻³².

La efectividad de la farmacoterapia se reporta en el 50-70% de los casos, debiendo considerarse los siguientes factores:

1. Respuesta previa al medicamento
2. Efectos secundarios anticipados (tolerabilidad y seguridad).
3. Enfermedades concomitantes
4. Interacciones farmacológicas posibles
5. Historia personal y familiar de respuesta previa
6. Decisión conjunta con el paciente
7. Costo
8. Cantidad y calidad de los datos de ensayos clínicos controlados (Medicina Basada en Evidencia)

La dosis inicial debe ser la mitad de la dosis recomendada durante la primera semana para evitar, en la medida de lo posible, que los efectos adversos sean de tal intensidad que lleve al paciente a abandonar el tratamiento. A partir de la segunda semana se puede aumentar la dosis²⁷⁻³².

El período de latencia antidepresiva de los medicamentos es de dos a tres semanas. Este efecto se explica por la inhibición de la recaptura del neurotransmisor con el consiguiente aumento del neurotransmisor a nivel de la sinapsis, el cual disminuye la sensibilidad de los receptores postsináptico, ("down-regulation"), observándose inicialmente una mejoría en algunos de los síntomas depresivos, en caso de no ser así, aumentar la dosis, ajustando cada dos semanas, teniendo en cuenta la severidad de los efectos secundarios²⁸.

Todos los pacientes deben continuar su tratamiento por 12 a 24 meses con el mismo antidepresivo y a la misma dosis con que se obtuvo la remisión, supervisando el desarrollo del tratamiento, cada 2 a 4 semanas, y constatar el estado clínico, funcionamiento global del paciente, sus sistemas de apoyo, presencia de estresores ambientales, su motivación para continuar el tratamiento y la existencia de otros trastornos psiquiátricos o médicos. Los pacientes más beneficiados son aquellos que no tienen comorbilidad asociada^{27,32}.

Al término del tratamiento, si el paciente se ha recuperado completamente y ya cumplió por lo menos un año con él, la dosis del medicamento se debe disminuir progresivamente, a lo largo de dos meses, con el doble objetivo de detectar reaparición de síntomas depresivos y de evitar el "síndrome de discontinuación", que se presenta por la suspensión brusca del antidepresivo cuando se ha usado durante 6 semanas o más, generándose una disminución de los niveles de neurotransmisor en la sinapsis, lo que lleva a una falla en la estimulación de los receptores postsinápticos que se encuentran "hiposensibles". Este evento se presenta con la fluoxetina en 9-14% de los casos y con paroxetina o sertralina en el 50-66%. Aparece al segundo día y su duración es de una a dos semanas aproximadamente. Cuando este síndrome se presenta se requiere reinstalar el antidepresivo. Sus manifestaciones clínicas son náusea, dolor de cabeza, parestesias, congestión nasal y malestar general^{28,29,30}.

Se considera que la recurrencia de la Depresión durante el primer año es de 25 %, en tanto que a los 5 años es de 65 %. Las estadísticas también muestran que el 85% de los pacientes que se han recuperado del episodio depresivo inicial tienen un nuevo episodio en los siguientes 15 años, incluyendo un 58% de los pacientes que habían estado asintomáticos por 5 años o más^{33,34}.

Los factores de riesgo para recurrencia son: género femenino, solteros, adultos mayores (AM), antecedentes heredofamiliares de depresión, inicio de la depresión desde la juventud, presencia

de síntomas depresivos residuales a pesar del tratamiento, episodio de muy larga duración y varios episodios depresivos previos³³⁻³⁴.

Si bien no se ha establecido la duración de la fase de mantenimiento del tratamiento de la depresión, deben recibir tratamiento el mayor tiempo posible (por más de cinco años) o inclusive durante toda su vida aquellos pacientes con tres o más episodios depresivos, quienes presentaron episodios depresivos con síntomas psicóticos, alteración grave en el funcionamiento psicosocial o intento suicida³³⁻³⁴.

La elección del antidepresivo conlleva el conocimiento de la farmacocinética, como la vida media, los efectos sobre las enzimas que metabolizan los fármacos, los metabolitos activos y, particularmente, en el AM, las interacciones farmacológicas. También conocer cómo actúan los fármacos en el organismo (Farmacodinamia)²⁸.

Las diferencias en la farmacocinética y la farmacodinamia se traducen en diferencias clínicas de eficacia, tolerabilidad y seguridad. Los efectos secundarios de un antidepresivo pueden ser incómodos²⁸, son molestos, no ponen en peligro la vida del paciente, pero limitan la tolerabilidad y el apego o adherencia terapéutica. Peligrosos para la vida en caso de intoxicación o sobredosis. Los dos efectos secundarios comunes de los antidepresivos son la estimulación y la sedación, efectos que pueden resultar de utilidad según las manifestaciones clínicas de la depresión^{27,28,29}.

Los antidepresivos con efecto estimulante están indicados en pacientes cuya sintomatología cardinal es la falta de energía, hipersomnia y anhedonia:

Ligeros: Fluoxetina, Sertralina, y Escitalopram.

Intensos: Venlafaxina.

Indicados en pacientes con agitación psicomotriz, inquietud, irritabilidad e insomnio. De elección en comorbilidad con trastornos de ansiedad.

Sedantes ligeros: Citalopram y Paroxetina.

Sedantes intensos: Amitriptilina, Imipramina y Mirtazapina.

Para la elección del antidepresivo es recomendable evaluar la respuesta previa a los antidepresivos tanto el paciente como sus familiares (si fuese el caso); presencia de comorbilidad e interacciones medicamentosas, en caso de sangrado o uso concomitante de aspirina y de antirreumáticos usar Venlafaxina o Mirtazapina, evitando los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de 5-HT. Dado que los antidepresivos disminuyen el umbral convulsivo, por lo que, en epilepsia, está contraindicado el uso de Amitriptilina²⁸⁻³⁵.

En fibromialgia o neuropatía diabética es de utilidad la Duloxetina (vigilar niveles de glucosa). En el trastorno de Pánico, fobia social o ansiedad generalizada usar antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT y NA como la Venlafaxina. La inhibición de la recaptura de NA y/o 5-HT parece estar relacionada con los efectos neurotróficos del tratamiento con AD²⁸.

El inicio temprano del tratamiento con AD y la continuación de la terapia previene o revierte el daño celular en los pacientes, ya que en respuesta a la activación crónica por estrés ocurren cambios en células neuronales y éstas reducen su proliferación, así el estrés inhibe la neurogénesis, en tanto que un ambiente estimulante aumenta el número de nuevas neuronas y conexiones.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT (ISRS), como el Citalopram, el Escitalopram, la Fluoxetina, la Paroxetina y la Sertralina: Aumentan la concentración de la 5-HT en la hendidura sináptica impidiendo la recaptura de este neurotransmisor por la neurona presináptica. El tratamiento se debe iniciar con la dosis más baja posible y aumentar gradualmente hasta la dosis máxima tolerada. Sus efectos secundarios más frecuentes son náusea, diarrea, ansiedad, sedación, aumento de peso a largo plazo, disfunciones sexuales²⁸⁻³⁵.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de NA y 5-HT (ISRNs), antidepresivos duales

como la Venlafaxina y la Duloxetina, aumentan la concentración de la NA y de la 5-HT en la hendidura sináptica, impidiendo la recaptura de los dos neurotransmisores por la neurona presináptica (de ahí su denominación de antidepresivos duales)^{28,29,30}.

Los antidepresivos heterocíclicos (tricíclicos) como la Amitriptilina y la Imipramina, aumentan la concentración de NA y 5HT impidiendo su recaptura por la neurona presináptica. Antagonizan receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos ocasionando efectos secundarios como boca seca, estreñimiento, visión borrosa, empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria, sedación, aumento de peso, hipotensión ortostática, alteraciones en la conducción cardíaca y disfunciones sexuales^{26, 27, 28}. Los antidepresivos atípicos como la Mirtazapina, son antagonistas de los receptores presinápticos 5-HT (tipo 2 y 3) y alfa adrenérgicos (tipo 2) y dopaminérgicos. La Mirtazapina tiene una vida media de 20 a 40 horas, entre sus efectos secundarios se encuentran la sedación (que disminuye al aumentar la dosis) y el aumento del apetito y del peso (por su efecto antihistamínico potente). Puede utilizarse para disminuir la náusea y las disfunciones sexuales provocadas por otros antidepresivos^{28,29,30}.

Los antidepresivos inhibidores reversibles de la Monoaminoxidasa (IRMAOS), como la Selegilina inhiben a la MAO presináptica que destruye a los neurotransmisores después de que se liberan de las vesículas sinápticas. Actualmente son fármacos de elección en la Enfermedad de Parkinson. No deben combinarse con otros antidepresivos. Sus efectos secundarios pueden ser hipotensión, mareo, insomnio, edema periférico^{26,27,28}.

Fases del Tratamiento

Duración

Metas: Agudas, iniciales.

6 a 12 semanas

Respuesta con mejoría inicial y posteriormente

remisión de los síntomas depresivos.

Continuación

4 a 12 meses.

Consolidar la remisión y prevenir un nuevo episodio depresivo.

Mantenimiento

Un año o más.

Prevenir nuevos episodios depresivos.

El tratamiento integral de la depresión se alcanza con las llamadas Intervenciones Psicosociales. Con la Psicoeducación se favorece la aceptación y la adherencia al tratamiento al educar al paciente y a su familia acerca del padecimiento, la naturaleza del tratamiento y sus efectos secundarios y el pronóstico de la enfermedad, enfatizando que los efectos clínicos de los antidepresivos no son inmediatos ni que son sustancias adictivas, para combatir de esta manera el prejuicio de familiares y amistades hacia estos medicamentos, además de contrarrestar las ideas de que la mayoría de los pacientes que usan medicamentos antidepresivos es sinónimo de debilidad de carácter.

En el tratamiento combinado con psicoterapia se abordan las consecuencias psicosociales y complicaciones durante y después del padecimiento, el daño a la autoestima, las limitaciones en las habilidades sociales, los problemas académicos, laborales o familiares y las dificultades interpersonales, obteniéndose un mejor manejo de los estresores ambientales y del impacto de la depresión.

El médico debe considerar que cuando menos un 19% de los pacientes con depresión no responderá al primer esquema de tratamiento, que aproximadamente un 12 a 15% mostrará respuesta parcial y que la falta de adherencia, la duración insuficiente del tratamiento y una dosis incorrecta son factores que se relacionan con el fracaso terapéutico.

Mensajes para el paciente

El tratamiento sólo funciona si usted lo toma.
Tome diariamente su medicamento.
Los efectos secundarios leves son comunes y por lo general disminuyen después de 7 a 10 días.
Continúe tomando el medicamento, aún cuando usted se sienta mejor.
Verifique con el médico antes de suspender cualquier medicamento.

CONCLUSIONES

La opción terapéutica ideal es aquella que tiene:

Eficacia óptima (peso de la evidencia de apoyo, MBE, y resolución de síntomas emocionales y físicos).

Mayor Tolerabilidad Perfil de Seguridad.

Posología (facilidad de uso, dosis adecuadas/ duración de tratamiento)

Contempla intervenciones psicosociales (psicoeducación y/o psicoterapia para alcanzar la remisión). Costo menor (directo e indirecto).

Considera antecedentes personales y familiares del paciente.

Los Ensayos Clínicos Aleatorizados Controlados (ECA's) muestran que la eficacia de todos los antidepresivos es similar y que no hay evidencia de que un antidepresivo sea superior a otro para mejorar síntomas depresivos leves a severos.

No hay que olvidar que la razón más frecuente para interrumpir el antidepresivo son los efectos adversos indeseables y que "Aunque el antidepresivo seleccionado sea excelente, no es útil si el paciente no lo toma" y si el médico no lo conoce. Recordemos que cada paciente requiere de un tratamiento individual y los métodos

terapéuticos como la terapia electroconvulsiva (TEC)³⁵⁻⁴⁰, o la estimulación magnética transcraneal (EMT)^{41,42,43,44}, tienen un lugar en el tratamiento de la depresión, en particular en pacientes con riesgo de autoagresión, en los que la alternativa terapéutica sería la TEC, o en trastornos depresivos leves o moderados en los que el tratamiento farmacológico pudiera generar más riesgos que beneficios, la EMT puede ser una alternativa terapéutica.

Los fármacos que se encuentran a continuación son medicamentos que se encuentran en el Cuadro Básico de Medicamentos⁴⁵.

AMITRIPTILINA

Indicaciones terapéuticas: Se utiliza en el tratamiento de: trastorno depresivo mayor, fase depresiva del trastorno bipolar tipo I y II, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión con agitación psicomotriz, depresión reactiva y endógena, distimia, ataques de pánico, ansiedad y somatizaciones.

Farmacocinética:

Biodisponibilidad (F) %: 53
Excreción urinaria %: 25-50 de forma inactiva, y 18 de forma activa.
Unión en plasma %: 90-95
Depuración (mL/min/kg): 39.24
Volumen de distribución (L/kg): 1.221
Vida media de eliminación (hrs): 9-24, teniendo un promedio de 15.
Tmax (hrs): 2-12
Cmax: 30.95 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Agente antidepresivo con propiedades sedantes que inhibe la recaptura de noradrenalina y serotonina (NA y 5-HT) en las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas. De esta manera, aumenta la concentración sináptica de dichos neurotransmisores en el SNC, provocando que su metabolito activo, la nortriptilina, provoque el efecto antidepresivo.

Efectos adversos más frecuentes: Sedación y efectos anticolinérgicos (broncodilatación, sequedad ocular y bucal, entre otros).

CITALOPRAM

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de la depresión y prevención de la recaída. Trastorno de pánico con y sin agorafobia. Trastorno obsesivo compulsivo.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: 80
Excreción urinaria %: 10.5
Unión en plasma %: menor al 80
Depuración (mL/min/kg): 4.3
Volumen de distribución (L/kg): 12.3
Vida media (hrs): 36
Tmax (hrs): 2-4
Cmax: 50 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): inhibe la recaptura de la 5-HT ya que potencializa de manera selectiva la neurotransmisión serotoninérgica.

Efectos adversos más frecuentes: sequedad de boca, náusea, somnolencia, sudoración, diarrea y temblores.

ESCITALOPRAM

Indicaciones terapéuticas: Manejo terapéutico de la depresión y prevención de su recaída, trastornos de pánico con o sin agorafobia, tratamiento de ansiedad asociada a depresión y fobia social, ansiedad generalizada y trastorno obsesivo compulsivo.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: 80
Excreción urinaria %: 8
Unión en plasma %: 55
Depuración (mL/min/kg): 8.8
Volumen de distribución (L/kg): 15.4
Vida media (hrs): 30
Tmax (hrs): 4-5
Cmax: 21 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibe la recaptura de 5-HT. Es el inhibidor más selectivo disponible actualmente.

Efectos adversos más frecuentes: Cefalea, náuseas, diarrea, boca seca.

FLUOXETINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de la depresión en su forma leve y moderada, coadyuvante en la ansiedad asociada a la depresión, así como también en los trastornos depresivos mayores.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: Mayor a 80
Excreción urinaria %: Menor a 2.5
Unión en plasma %: 94%
Depuración (mL/min/kg): 9.6
Volumen de distribución (L/kg): 35
Vida media (hrs): 24-72
Tmax (hrs): 6-8 hrs
Cmax: 200-531 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibe la incorporación de la 5-HT en la neurona presináptica, y ligeramente la de la dopamina (DA) y NA. También, dificulta la unión de la 5-HT con la neurona postsináptica, ya que bloquea la recaptura de dicho neurotransmisor cuando es liberada por la neurona postsináptica. De esta forma, la 5-HT ejerce su efecto contra los síntomas depresivos.

Efectos adversos más frecuentes: Pueden haber síntomas nerviosos tales como cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia, agitación, ataxia, apatía; y algunos problemas metabólicos y alimenticios tales como pérdida de peso, aumento del apetito o anorexia. También es posible experimentar escalofríos, aumento de salivación, rinitis y malestar general.

IMIPRAMINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de la depresión endógena y no endógena, depresión de la distrofia miotónica y depresión neurótica. En pacientes pediátricos se utiliza para el tratamiento de la enuresis, terrores nocturnos y en pacientes con narcolepsia.

Farmacocinética:

Biodisponibilidad (F) %: 57
Excreción urinaria %: 18
Unión en plasma %: 89
Depuración (mL/min/kg): ---
Volumen de distribución (L/kg): 15.31
Vida media (hrs): 10-20
Tmax (hrs): 8-12
Cmax: ---

Mecanismo de acción (farmacodinamia):

Aumenta la disponibilidad de la NA en las sinapsis adrenérgicas por inhibición de su mecanismo de recaptura. También bloquea la recaptura de la 5-HT y de la DA de forma ligera. Tiene propiedades anticolinérgicas centrales y periféricas.

Efectos adversos más frecuentes: Náuseas, cefalea, vértigo, visión borrosa, sudoración, constipación, taquicardia, disuria, adenitis sublingual, entre otras. Cuando el tratamiento es prolongado, puede haber inflamación de las parótidas, pérdida del apetito, acalasia del esófago, disminución de la motilidad de los intestinos, entre otros.

PAROXETINA

Indicaciones terapéuticas: Utilizada en adultos para el tratamiento de la depresión de diversos tipos, incluyendo la reactiva y grave; y de la depresión acompañada por ansiedad. También se utiliza para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, ansiedad social y ansiedad generalizada, y tratamiento para el trastorno por estrés postraumático.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: Dependiente de la dosis
Excreción urinaria %: Menor a 2
Unión en plasma %: 95
Depuración (mL/min/kg): 8.6
Volumen de distribución (L/kg): 17
Vida media (hrs): Aproximadamente 24 hrs.
Tmax (hrs): 5.2
Cmax: Aproximadamente 130 nM

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibidor potente y selectivo de la recaptura de 5-HT. Sus metabolitos son productos polares y conjugados de la oxidación y la metilación que son eliminados fácilmente.

Efectos adversos más frecuentes: Aumento en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito, somnolencia, insomnio, agitación, mareos, temblores, cefalea, bostezos, visión borrosa, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, boca seca, entre otros.

DULOXETINA

Indicaciones terapéuticas: Usada para el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada y estados de dolor crónico asociados con neuropatía diabética periférica, fibromialgia, lumbalgia y osteoartritis.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: 42.8
Excreción urinaria %: ---
Unión en plasma %: Mayor a 90
Depuración (mL/min/kg): 10.6
Volumen de distribución (L/kg): 7
Vida media (hrs): 9.3 (rango de 8-17)
Tmax (hrs): 4.5
Cmax: 32.9 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibición de las proteínas acarreadoras que transportan la NA y 5-HT de regreso al interior de las neuronas. De esta manera aumentan las concentraciones de ambos neurotransmisores en la hendidura sináptica. A causa de esto, también se potencian las vías descendentes inhibitorias del dolor del SNC, es decir, que hay una inhibición del dolor o efecto analgésico.

Efectos adversos más frecuentes: Arritmia supraventricular, glaucoma, hepatitis, reacción anafiláctica, hiponatremia, hiperglucemia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

MIRTAZAPINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento antidepressivo en episodios de depresión mayor.

Farmacocinética:

Biodisponibilidad (F) %: 50
Excreción urinaria %: --
Unión en plasma %: 85
Depuración (mL/min/kg): 9.12
Volumen de distribución (L/kg): 4.5
Vida media (hrs): 16.3
Tmax (hrs): 1.5
Cmax: 41.8 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia):

La Mirtazapina es un antagonista de los receptores presinápticos α_2 de acción central, que aumentan la neurotransmisión NA y 5-HT centrales. La Mirtazapina bloquea los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ por lo que el aumento de la neurotransmisión 5-HT está mediado por los receptores 5-HT₁.

Efectos adversos más frecuentes: Somnolencia, aumento del apetito, mareos, astenia, sequedad bucal y constipación.

SELEGILINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento para la enfermedad depresiva y para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

Farmacocinética:

Biodisponibilidad (F): muy baja
Excreción urinaria: muy baja
Unión en plasma %: 94
Depuración (mL/min/kg): ~1500
Volumen de distribución (L/kg): 1.9
Vida media (hrs): 1.91+1.0
Tmax (hrs): Selegilina: 0.7+0.4; metabolito ~1 h
Cmax: Selegilina: 1.1+0.4 ng/mL; metabolito ~15 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia):

Inhibidor selectivo de la recaptura de Serotonina, con moderado efecto sobre la recaptura de Noradrenalina.

Efectos adversos más frecuentes: Taquicardia, hiponatremia, agitación, ansiedad, náuseas, vómito e irritabilidad.

SERTRALINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento para la enfermedad depresiva que cursan con ansiedad.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %: ___
Excreción urinaria %: <1
Unión en plasma %: 98-99
Depuración (mL/min/kg): 38+14
Volumen de distribución (L/kg): 1.9
Vida media (hrs): 23
Tmax (hrs): M 6.7+1.8; H 6.9+1.0
Cmax: M 166+65 ng/mL; H 118+22 ng/mL

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT, con moderado efecto sobre la recaptura de NA.

Efectos adversos más frecuentes: Taquicardia, hiponatremia, agitación, ansiedad, náuseas, vómito e irritabilidad.

VENLAFAXINA

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento para la enfermedad depresiva que cursa con ansiedad.

Farmacocinética

Biodisponibilidad (F) %:
Excreción urinaria %:
Unión en plasma %:
Depuración (mL/min/kg):
Volumen de distribución (L/kg):
Vida media (hrs):
Tmax (hrs):
Cmax:

Mecanismo de acción (farmacodinamia): Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Al inhibir la recaptura de Serotonina, la Venlafaxina ocasiona un aumento de las concentraciones sinápticas de Serotonina.

Efectos adversos más frecuentes: Taquicardia, hiponatremia, agitación, ansiedad, náuseas, vómito e irritabilidad.

Los autores informan no tener ningún conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Martínez A. Coordinador y Compilador. Guía Clínica para el Diagnóstico y el Tratamiento de los Trastornos Emocionales. Consenso 2010. P. 1-489.
2. Medina Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, Villatoro J, Rojas E, Zambrano J, Casanova L, Aguilar S. Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*. 2003;26(4):1-16.
3. Medina-Mora ME, Real QT, Amador N. Identificación y diagnóstico de los trastornos psiquiátricos. En: María Elena Medina Mora, Elsa Josefina Sarti Gutiérrez y Tania Real Quintanar. (editoras). *La depresión y otros trastornos psiquiátricos*. Ciudad de México: Academia Nacional de Medicina., 2015. P.15-75.
4. Benjet C, Gutiérrez-García RA, Abrego-Ramírez A, y cols. Psychopathology and self-harm among incoming first-year students in six Mexican universities. *Salud Pública Mex*. 2019;61:16-20
5. Galindo-Vázquez o, Ramírez-Orozco M, Costas-Muñiz R, Mendoza-Contreras LA, Calderillo-Ruiz G and Meneses-García A. Symptomsof anxiety and depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general populations. *Gac Med Mex*. 2020;1|56:294-301
6. Cohen LS, Nonacs R, Víguera AC, Reminick A. Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS. Spectr*. 2004;9:209-216.
7. Kahn LS & Halbreich U. Estrogen effects in psychiatric disorders. New York Bergemann N. & Riecher-Rossler A. (eds.). Springer Verlag, Wien. 2005. P. 145-173.
8. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003;74:5-13.
9. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:163-174.
10. Nonacs R & Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26:547-562.
11. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:291-301.
12. Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Taylor HS. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:221-31.
13. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav*. 2008;54:185-93.
14. Zukov I, Ptáček R, Raboch J, Domlulilová D, Kuzelová H, Fischer S, Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder-review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep*. 2010;111:12-24.
15. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2000;5(6):578-93.
16. Richelson E. Biological basis of depression and therapeutic relevance. *J Clin Psychiat*. 1991;52(S6):S4-S10.

17. Unipolar depression in adults: Overview of neuromodulation procedures <http://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx>. 2014.
18. Alvarez-Rueda JM, Peña-Ortega JA. Las alteraciones del sueño en los trastornos emocionales. Guía Clínica para el Diagnóstico y el Tratamiento de los Trastornos Emocionales. Consenso 2010. P. 411-422.
19. Frazer A. Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:16-23.
20. Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo en el Adulto. MÉXICO: Secretaría de Salud. 2 de diciembre de 2015. Guía de Práctica Clínica. Evidencias y recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-161-09. Actualización 2015.
21. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del manual diagnóstico y estadístico (DSM-5). Arlington VA, Editorial Medica Panamericana 2013. P.103-127
22. Organización Mundial de la Salud. CIE-10 Clasificación de Enfermedades Mentales. Descripción Clínica y Guías Diagnósticas. Ginebra, Suiza. 1992.
23. Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:782-790.
24. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom*. 1998;67:61-70
25. Baghai TC, Moller HJ, Rupprecht R. Recent Progress in Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment Options of Major Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12:503-515.
26. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller H-J, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder. Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3:4-43.
27. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, Van Rhoads R. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. APA 2012.
28. James M. O'Donnell, Robert R. Bies, y Richard C. Shelton. Terapia Farmacológica de los Trastornos Depresivos y Ansiosos. En: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann (eds). 13a. edición. 2018. pp. 267-278.
29. Kent JM. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*. 2000;355:911-918.
30. Lieberman JA. History of the Use of Antidepressants in Primary Care. *Primary Care Companion*. *J Clin Psychiatry*. 2003;5(S7):6-10.
31. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem*. 2001;8:89-100.
32. Vitiello B, Swedo S. Antidepressant Medications in Children. *New England Journal of Medicine*. 2013;350(15):1489-91.
33. Weissman MM. Tratamiento de la depresión: Una puerta al siglo XXI. American Psychopathological Association. Barcelona. Psiquiatría Editores S. L. 2002.

34. Workman EA & Short DD. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:5-12.
35. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. Fourth edition. New York. Oxford University Press. 2002. Pp. 344.
36. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. Weiner RD, Coffey CE, Folk J, Fochtmann LJ, Greenberg RM, Isenberg KE, Kellner CH, Sackeim HA & Moench LM. *The Practice of Electroconvulsive Therapy*. Washington. American Psychiatric Association. 2001.
37. ECT review group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
38. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:485-491.
39. Ottoson JO, Fink M. *The Ethics in Electroconvulsive Therapy*. New York. Brunner/Routledge. 2004.
40. Rabheru K. The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can J Psychiatry*. 2001;46:710-719.
41. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000;47:332-337.
42. Lisanby SH, Morales O, Payne N, Kwon E, Fitzsimons L, Lubner B, Nobler MS, Sackeim HA. New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS Spectr*. 2003;8:529-536.
43. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;347:233-237.
44. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108.
45. Cuadro Básico de Medicamentos. Comisión InterInstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Consejo de Salubridad General. Gobierno Federal. MÉXICO. 2017.

Farmacovigilancia a través del Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud UNAM.

Autores:

Gustavo A. Olaiz Fernández¹, Elena Gómez Peña¹, Angélica María Hernández Fernández²,
Celia Catalina Romero Amaro³, Arturo Juárez López¹, Félix Jesús Vicuña de Anda¹
Jesús Enrique Morales Ríos⁴, Omar F. Carrasco^{1,4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277,
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.2> Ciudad de México

Resumen

Objetivo: Describir y analizar los datos generados por el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS).

Material y métodos: La recolección de los datos relacionados a las reacciones adversas se realizó mediante el análisis de la plataforma electrónica de PREVIS.

Resultados: Se analizaron un total de 554 notificaciones; 60% correspondió al género femenino, 31% al masculino y en 9% de las notificaciones no se especificó el género. Se describieron 1519 reacciones adversas, relacionadas a 686 medicamentos sospechosos. 17% de las reacciones fueron clasificadas como

leves, 75% como moderadas y el 3% de las reacciones fueron clasificadas como severas. Los agentes antineoplásicos fue el grupo farmacológico involucrado con mayor frecuencia.

Conclusiones: Las reacciones adversas observadas en su mayoría fueron de naturaleza leve y moderada. El análisis de su naturaleza ha identificado oportunidades para reducir su impacto en la salud y reducir sus costos asociados.

Palabras clave:

Farmacovigilancia, farmacoepidemiología, salud pública.

-
1. Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud (CIPPS). Facultad de Medicina, UNAM.
 2. Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca.
 3. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.
 4. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: omar.carrasco.ortega@gmail.com ORCID: 0000-0001-7098-5069

Vigilancia de insumos para la salud

Introducción

La Ley General de Salud de México en su artículo 194 BIS, considera como insumos para la salud a los medicamentos (substancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración) y a los dispositivos médicos (equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos).¹ La preocupación por las consecuencias del uso de medicamentos y dispositivos médicos, ha orientado a los sistemas de salud a crear herramientas regulatorias que permitan garantizar su seguridad y eficacia. En el escenario de los medicamentos, la Secretaría de Salud publicó en julio del año 2017 la actualización de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia; este documento insta al reporte electrónico de reacciones adversas a medicamentos y lo alinea con estándares internacionales.²

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) a través del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud (CIPPS) de la Facultad de Medicina, se sumó a esta iniciativa de evaluación de riesgos y creó el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS); este programa universitario considera a las unidades de atención médica como pilar fundamental, convirtiéndolas en generadores de información representativa para el país, y actores fundamentales en la observación, prevención y cuidado de los problemas relacionados con medicamentos, es decir, centinelas de la salud.

PREVIS es un programa que integra la capacitación y ejecución de las actividades de farmacovigilancia; en una primera fase se realiza una exploración de conocimientos en materia de farmacovigilancia a cada unidad centinela, en la evaluación interviene todo el equipo de profesionales de la salud, químicos, farmacéuticos, enfermeros y médicos, encargados respectivamente del

acondicionamiento, dispensación y prescripción de los medicamentos; cada uno desde el ámbito de su competencia, es capaz de identificar diferentes problemas relacionados con medicamentos. Tras identificar las áreas de oportunidad por medio de la evaluación, se realiza un plan de capacitación que incluye aspectos normativos y operativos de farmacovigilancia, de esta forma el programa asegura que el personal es capaz de identificar y reportar correctamente las reacciones adversas.

Después de la fase de evaluación y capacitación, las unidades centinela reportan al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) las reacciones adversas observadas y la información enviada es analizada por PREVIS; el programa realimenta a las unidades centinela con la información generada y crea publicaciones periódicas en fomento a la farmacovigilancia.

Objetivo

Describir y analizar los datos generados por el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS) en función de los siguientes parámetros:

1. Características demográficas de la población afectada
2. Número de notificaciones por unidad médica centinela
3. Reacciones adversas observadas
4. Medicamentos relacionados con las notificaciones.

Material y método

El proyecto FM/DI/034/2018 de título “Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS)” ha sido revisado y aprobado por las comisiones de investigación y de ética de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM con número de oficio FMED/CI/RGG/082/2018.

La recolección de los datos de farmacovigilancia de las unidades médicas centinela corresponde al periodo de enero de 2018 a mayo de 2019; se realizó a partir de la plataforma electrónica PREVIS del CIPPS.

Este programa da acceso al sistema de reporte electrónico a las unidades médicas centinela, este sistema captura información de los problemas relacionados con medicamentos y es compatible con otros programas electrónicos de registro en caso de que las unidades médicas centinela tengan un programa ya establecido para el reporte. PREVIS analiza las notificaciones de reacciones adversas provenientes de los profesionales sanitarios de las Unidades Médicas Centinela. La plataforma únicamente registra datos que no comprometen la identidad del paciente ni del notificador, asegurando en todo momento la confidencialidad de los datos personales.

Los datos de la plataforma que se analizaron fueron: unidad centinela, datos del paciente (edad, sexo, peso, talla), datos de la reacción adversa (clasificación MedDRA, duración, causalidad, consecuencia del evento), datos del medicamento sospechoso y de medicamentos concomitantes si hubiera (nombre genérico, dosis, motivo de prescripción), y datos importantes de la historia clínica.

El análisis descriptivo y la comparación de grupos no pareados mediante una prueba de t, se realizó utilizando el programa estadístico GraphPad Prism 4.02 package, utilizando los datos de la Plataforma electrónica PREVIS, se definió como significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron un total de 554 notificaciones. La unidad médica centinela que aportó más datos de reacciones adversas fue el Hospital Regional de Alta Especialidad (HRAE) de Ixtapaluca con 354 notificaciones, seguido del HRAE del Bajío con 120 notificaciones, Hospitales de la Ciudad de México con 62 notificaciones y 18 del HRAE de Ciudad Victoria.

En el Cuadro I se describen las características demográficas de la población que presentó reacciones adversas a medicamentos, 60% correspondió al género femenino, 31% al masculino y en 9% de las notificaciones no se especificó el género. La edad promedio correspondió a 47 y 40 años para mujeres y

hombres respectivamente, existiendo diferencias estadísticamente significativas. El índice de masa corporal (IMC) promedio en las mujeres fue de 26 kg/m² y en los hombres fue de 24.6 kg/m², correspondiendo respectivamente a sobrepeso y peso normal según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),³ cabe destacar que no existieron diferencias estadísticas entre hombres y mujeres en los parámetros de peso, talla e índice de masa corporal. En ambos géneros las principales causas de atención médica correspondieron a padecimientos neoplásicos. Los rangos de edad más frecuentemente observados en la población estudiada fueron los de 50-54, 60-64 y 45-49 años (Figura 1)

Cuadro I.

Datos demográficos de la población analizada.

Género femenino (Promedio)	
n	331
Edad (años)	47*
Peso (kg)	61
Talla (cm)	152
IMC (kg/m ²)	26
Principales morbilidades	1° Tumor maligno de la mama 2° Tumor maligno del ovario 3° Tumor maligno del útero
Género masculino (Promedio)	
n	172
Edad (años)	40*
Peso (kg)	68
Talla (cm)	164
IMC (kg/m ²)	24.6
Principales morbilidades	1° Tumor maligno del colon 2° Tumor maligno del recto 3° Tumor maligno del testículo

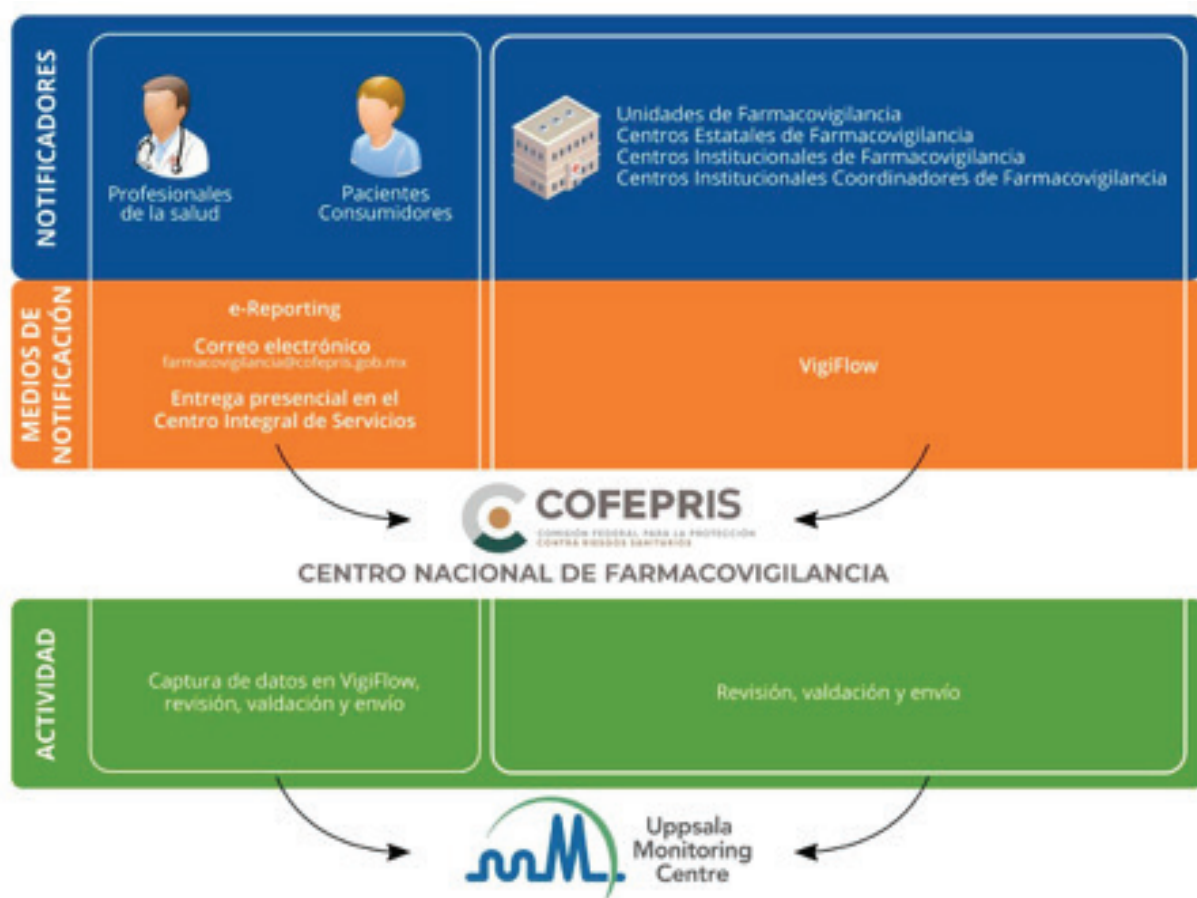
kg: kilogramo, cm: centímetro, kg/m²: kilogramo por metro cuadrado *p<0.05.

Nota: En 51 casos no fue especificado el género del paciente

Cuadro I.

Estudios preclínicos y clínicos para obtener el registro sanitario de un medicamento.

Tipo de Estudio	Objetivo del estudio
<p>Preclínico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinética y farmacodinamia • Interacciones farmacológicas • Estudios de absorción y distribución en animales y animales gestantes • Estudios de biotransformación y excreción en animales. • Toxicología. • Genotoxicidad y mutagenicidad • Carcinogenicidad • Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo • Tolerancia local
<p>Clínico Fase I</p>	<p>Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del medicamento en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (oncológicos, antirretrovirales), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.</p> <p>Primera exposición del medicamento a seres humanos.</p>
<p>Clínico Fase II</p>	<p>Estudios en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés.</p> <p>Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del medicamento, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I.</p>
<p>Clínico Fase III</p>	<p>Estudios destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.</p> <p>Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento.</p>



En los 554 reportes se describieron 1519 reacciones adversas, en promedio 2.7 reacciones adversas por reporte; al clasificarlas por órganos y sistemas (SOC) de acuerdo al diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés),⁴ 41% correspondió a trastornos gastrointestinales, 19% a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, 16% a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, 10% a trastornos del sistema nervioso y 3% a trastornos cardiacos; el resto de las reacciones afectó a menos del 3% de los pacientes (Cuadro II).

Cuadro II.

Principales reacciones adversas organizadas por SOC y PT de acuerdo a MedDRA.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) Término preferente (PT)	n	Porcentaje
1. Trastornos gastrointestinales	625	41%
a. Náuseas	233	37%
b. Estreñimiento	87	14%
c. Disgeusia	20	3%
2. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	288	19%
a. Fatiga	97	34%
b. Inflamación de la mucosa	56	19%
c. Astenia	34	12%
3. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	239	16%
a. Alopecia	103	43%
b. Erupción	64	27%
c. Eritema	32	13%
4. Trastornos del sistema nervioso	152	10%
a. Neuropatía periférica	115	76%
b. Cefalea	11	7%
c. Somnolencia	6	4%
5. Trastornos cardiacos	43	3%
a. Taquicardia	17	40%
b. Disnea	13	30%
c. Mareo	5	12%

SOC: Clasificación por Órganos y Sistemas.

PT: Término Preferente.

MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

En la Figura 2 se describen las reacciones adversas más frecuentes, clasificadas de acuerdo al término preferente (PT) de MedDRA y los medicamentos asociados a la reacción; las reacciones adversas más observadas fueron náusea en 15% de los reportes, neuropatía periférica, vómitos y diarrea en 8%, alopecia con 7%, fatiga y estreñimiento en 6% de los casos.

Se identificaron 686 medicamentos sospechosos de las reacciones adversas; los medicamentos principalmente asociados fueron los antineoplásicos paclitaxel, fluorouracilo, carboplatino y bevacizumab.

Por su severidad el 17% de las reacciones fueron clasificadas como leves, 75% como moderadas y el 3% como severas, 5.2% no recibieron clasificación en los reportes. Los fármacos relacionados con reacciones severas fueron cisplatino, citarabina, rituximab, tretinoína, vancomicina y vincristina; en la figura 3 se observa el desenlace descrito para los medicamentos relacionados a reacciones adversas severas y el aumento de días de estancia hospitalaria por tipo de reacción.

En 34% de los casos los pacientes se recuperaron sin secuelas, en 33% no se especificó en el reporte y únicamente dos pacientes fallecieron.

Discusión y conclusiones

La farmacoepidemiología estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas; esta ciencia ha mostrado sus aportaciones a la salud pública tras el análisis de los reportes de investigación clínica de fase IV (farmacovigilancia), una vez que estas observaciones clínicas se realizan durante la comercialización de los medicamentos, la población expuesta es numerosa y por tanto pueden detectarse beneficios o riesgos que no fueron detectados en fases anteriores; la exposición a medicamentos en la etapa de comercialización se encuentra lejos del rigor metodológico estricto de las fases previas, preclínica y I, II y III de investigación clínica, e incluye poblaciones no expuestas durante el desarrollo científico, en este sentido, un paciente puede recibir múltiples medicamentos para sus

padecimientos, los sujetos evaluados pueden presentar comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad o pertenecer a poblaciones especiales como adultos mayores, niños, mujeres embarazadas o personas con insuficiencia renal o hepática; en síntesis los resultados que se observan arrojan impresiones “realistas” del comportamiento de los medicamentos.

Las reacciones adversas constituyen un problema de salud pública; el costo de las reacciones adversas, desde el punto de vista de bienestar y salud implica procesos que agravan la enfermedad, crean incapacidad, y en el peor de los casos, ponen en riesgo la vida del paciente; desde el punto de vista económico, los costos de atención hospitalaria se duplican en función de días de estancia hospitalaria y costos totales de hospitalización.^{5,6} Las reacciones adversas a medicamentos son la principal causa de insuficiencia hepática aguda, superando a la insuficiencia causada por infecciones relacionadas a hepatitis viral,⁷ y figura en las primeras causas de muerte en países con datos en esta materia, como en Estados Unidos de América.⁸

Los reportes de reacciones adversas a medicamentos analizados en este trabajo corresponden a pacientes hospitalizados. El 6% de los reportes fue observado en menores de 15 años y el 25% en mayores de 59 años. A pesar de que los extremos de la vida son particularmente propensos a complicaciones farmacológicas por la hipofunción de los sistemas metabólicos del organismo,⁹ el 69% de las reacciones observadas involucraron a pacientes entre 15 y 59 años.

La mayoría de las reacciones han sido clasificadas como moderadas o leves, mientras que el 9% de las reacciones observadas correspondieron a la categoría de grave; según la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia, son aquellas manifestaciones clínicas que se presentan con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que causa la muerte del paciente, ponen en peligro la vida, prolongan la estancia hospitalaria, causan invalidez o incapacidad permanente o significativa o son consideradas médicamente importantes.²

En el análisis de días de hospitalización adicionales atribuibles a reacciones adversas de la base de datos de PREVIS, se observa que en promedio se incrementan los días de hospitalización en 7 días si la reacción adversa es moderada y en 9 días si la reacción adversa es severa. El aumento de la estancia de pacientes en hospitalización, propicia la limitación de la capacidad de los centros de salud, en primer lugar, al dificultar el acceso de más pacientes a camas hospitalarias, lo que desencadena la no atención o la saturación de otras áreas como la de urgencias, e implica costos vinculados al uso de insumos (medicamentos y equipo) y recursos extra como alimentación cuidado e higiene para el paciente. Una estimación canadiense de costos atribuibles a días de estancia hospitalaria vinculada a prescripciones potencialmente inapropiadas (uno de los principales problemas relacionados con medicamentos) asciende a más de 1.5 billones de dólares entre los años de 2003 y 2014.¹⁰

Las reacciones adversas graves observadas revelan el potencial de prevención de estas respuestas fisiológicas, es el caso de cisplatino y lesión renal aguda; en la literatura científica se ha vinculado nefrotoxicidad y uso de cisplatino en un 28 a 36% de los pacientes expuestos, esta circunstancia podría orientar a los profesionales de la salud a implementar medidas de prevención como un programa de hidratación de corta duración y poco volumen adicionado con magnesio.¹¹ Otro escenario describe hipotensión relacionada con citarabina, está descrito que el síndrome de citarabina (fiebre, diaforesis, mialgia, y muy pocas ocasiones hipotensión) está relacionada con la velocidad de infusión del fármaco, esta circunstancia obliga al monitoreo y capacitación al personal encargado de la administración del medicamento¹² para minimizar el riesgo.

La contribución de la farmacoepidemiología en función del costo/riesgo del medicamento versus el beneficio al paciente y la salud pública es fundamental y debe orientar a los profesionales de la salud a prevenir riesgos de salud relacionados con el uso de medicamentos.

La identificación y caracterización de las reacciones adversas debe de ser una política de salud pública de implementación nacional.

Este programa universitario refrenda el compromiso de la Universidad Nacional con la población mexicana y se compromete a publicar periódicamente sus hallazgos.

Declaración de conflicto de interés

Los autores se declaran libres de conflicto de interés.

Referencias

1. H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Secretaría de Salud; 1984.
2. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación; 2017.
3. World Health Organization. Body mass index - BMI. World Health Organization; 2019.
4. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy | MedDRA.
5. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: A Prospective, Observational, Single-Centre Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Dec;115(6):560–4. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12264>
6. Suh D-C, Woodall BS, Shin S-K, Santis ERH-D. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother*. 2000 Dec;34(12):1373–9. <https://doi.org/10.1345/aph.10094>
7. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):73–87. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2016.08.005>
8. Tanoshima R, Khan A, Biala AK, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, et al. Analyses of Adverse Drug Reactions-Nationwide Active Surveillance Network: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Database. *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;59(3):356–63. <https://doi.org/10.1002/jcph.1336>
9. Italiano D, Perucca E. Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Aug 3;52(8):627–45. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0067-4>
10. Black CD, Thavorn K, Coyle D, Bjerre LM. The Health System Costs of Potentially Inappropriate Prescribing: A Population-Based, Retrospective Cohort Study Using Linked Health Administrative Databases in Ontario, Canada. *PharmacoEconomics - Open*. 2019 Jun;1–10. <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0143-2>
11. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May;22(5):609–19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>
12. Lim K, Kim J, Kang M, Park H, Kang H. Two cases of cytarabine syndrome successfully resolved by desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):80–2.

Revisión Farmacológica de ibuprofeno

Autores:

Dra Ingrid Amalinalli Ortíz Reyes
Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.3> Ciudad de México

Resumen

Los AINES son de los medicamentos más utilizados de los cuales el ibuprofeno es el segundo más utilizado después del paracetamol. El ibuprofeno puede atravesar la barrera placentaria. Al ser un inhibidor de la COX sus efectos adversos pueden tener impacto en el desarrollo a nivel del sistema cardiorrespiratorio, así como reproductor. El ibuprofeno puede influir en respuestas inmunológicas, así como endocrinas.

Palabras clave:

Ibuprofeno, Terapéutica.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: dfjam@unam.mx

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Introducción

El ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, pertenece a los medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE).² El ibuprofeno es el segundo AINE más utilizado en el primer trimestre en el embarazo al ser un analgésico de venta libre después del paracetamol; actualmente solo está contraindicado después de las 24 semanas de gestación. 1. Su mecanismo de acción esta mediado por la unión reversible a los receptores COX evitando que se una el ácido araquidónico. 2. El ibuprofeno provoca alteraciones en el desarrollo de óvulos y testículos fetales, bajo peso al nacer, disminución de la función renal fetal y neonatal, defectos cardiacos, y asma. 3. El ibuprofeno además puede asociarse además a la modulación de líneas celulares disminuyendo cáncer gástrico, de próstata y de la respuesta neuro inflamatoria y ser utilizado en el cierre del conducto arterioso, el cual puede ser un efecto benéfico o dañino según las semanas en las que sea utilizado ya que su uso profiláctico se puede asociar a mayor riesgo de oliguria, aumento de los niveles de creatinina, hemorragia gastrointestinal, enfermedad pulmonar crónica y enterocolitis necrotizante. 5 En leche materna tiene metabolitos sin embargo no so perjudiciales.

CLASIFICACIÓN

Los AINES los podemos dividir de acuerdo a su vida media, potencia y selectividad de las COX.

	<5 horas	5-15 horas	>15 horas
Vida media	AAS Paracetamol Ibuprofeno Diclofenaco	Naproxeno Metamizol	Piroxicam
Potencia	Analgésico, pero no antiinflamatorio	Moderados	Potentes
Selectividad	Paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> • IBUPROFENO • Diclofenaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Diproona • Indometacina

Fig. 1. Selectividad de los AINES de acuerdo a COX.

MECANISMO DE ACCIÓN

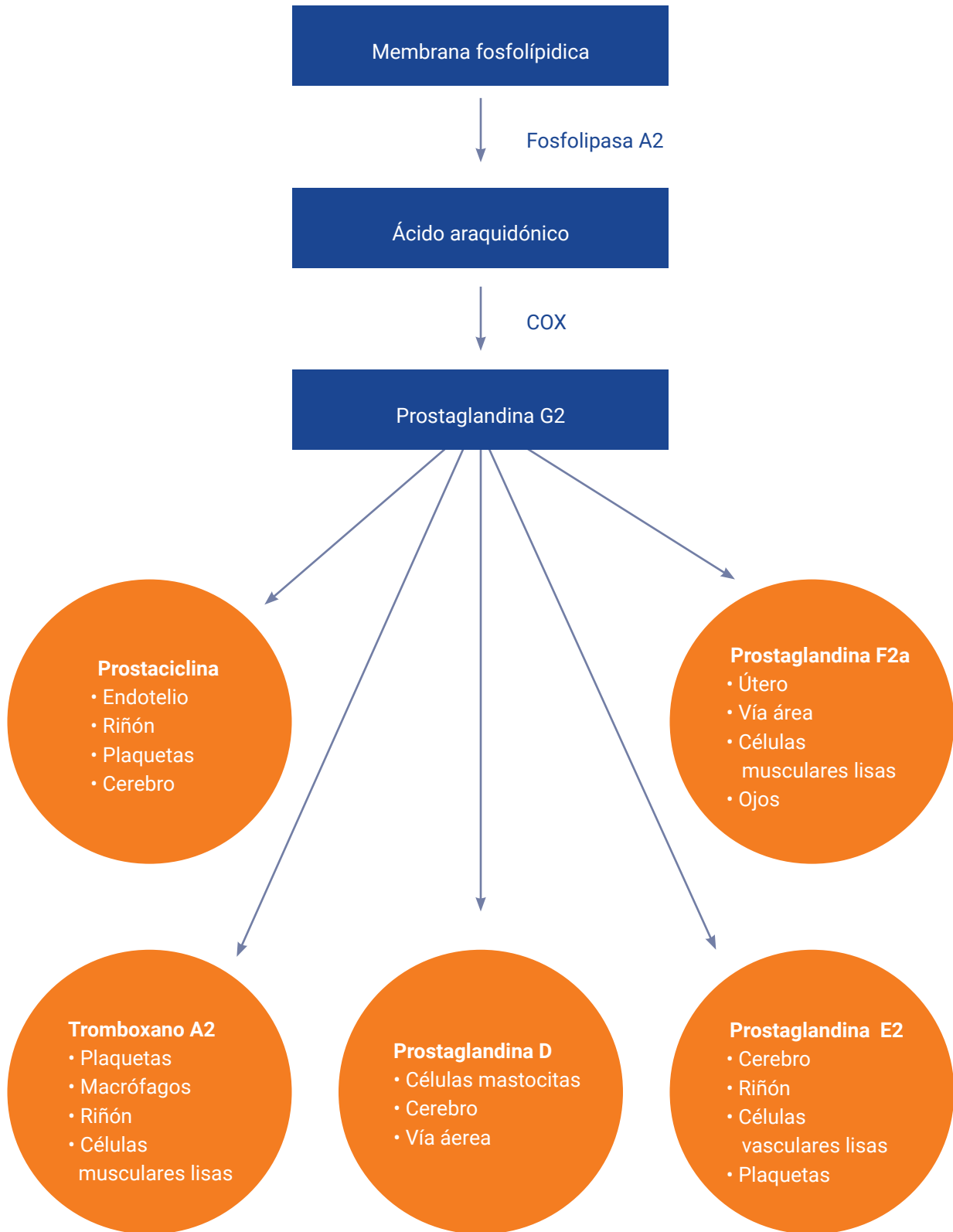
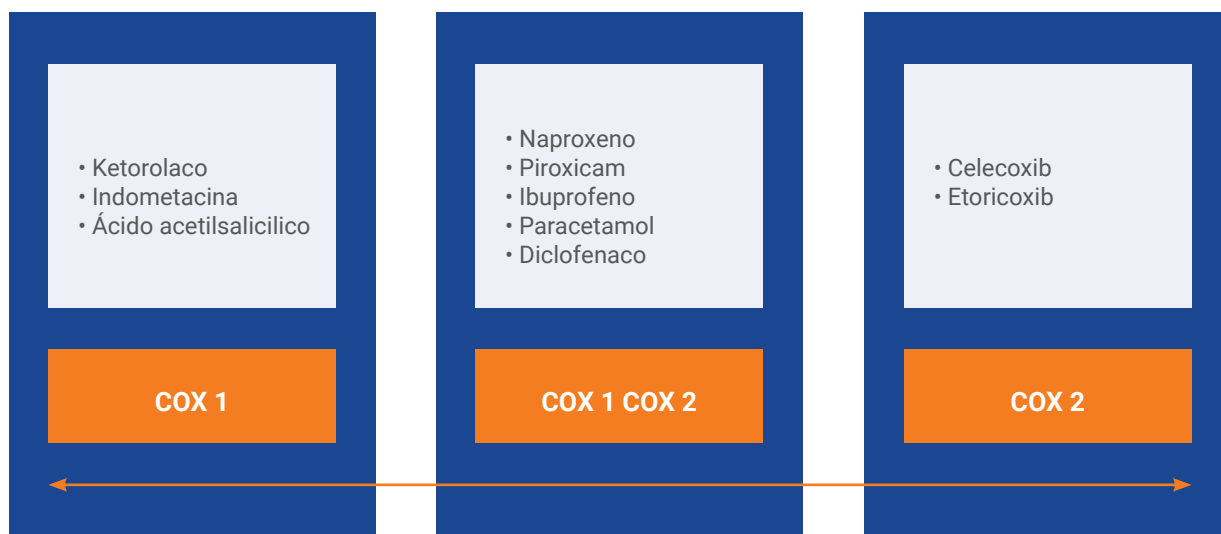


Fig. 2 Estructuras involucradas en la utilización de COX.

El ibuprofeno actúa para inhibir la actividad de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y -2), que tienen varias funciones críticas a través de la producción de prostaglandinas, en la regulación del flujo sanguíneo y las vías inflamatorias. ⁽¹⁰⁾



Farmacocinética

El ibuprofeno se absorbe rápido, tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, tiene un extenso metabolismo hepático (90%) que se convierte en hidroxilatos y carboxilatos teniendo excreción renal de los metabolitos. Su tiempo $t_{1/2}$ es de 2 hrs. El ibuprofeno y los metabolitos cruzan la placenta.

Reacciones Adversas

Existen diferentes reacciones adversas que se pueden presentar de acuerdo al trimestre en el que se administran y aunque no se hayan estudiado en su totalidad se ha visto con algunos estudios que pueden tener reacciones benéficas pero también efectos que pueden afectar la organogénesis, benéficos como lo es la disminución de líneas cancerígenas, cierre del ductus arterioso y fomentar el apoyo en la neuroinflamación sin embargo existen otras perjudiciales como lo es la predisposición de asma, insuficiencia renal, toxicidad cardiopulmonar, riesgo de malformación cardíaca o digestivas entre otras, por lo que la FDA lo clasifica como B en el primer trimestre y D en el segundo y tercer trimestre.

Primer y segundo trimestre	Tercer trimestre
<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de aborto • Malformaciones cardíacas (Dependente de la dosis) • Gastrosquisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad cardiopulmonar (Cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) • Disfunción renal que puede progresar a fallo renal u oligohidramnios • Inhibición de las contracciones uterinas

Fig. 3. Las reacciones adversas de acuerdo al trimestre.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los AINES son contraindicados por el riesgo de toxicidad cardiopulmonar y disfunción renal en el feto por lo que se recomienda su uso solo en el primer trimestre del embarazo.

- **Órganos sexuales:** La afectación de las células germinales con una exposición prolongada durante la vida fetal puede afectar la organogénesis ovárica fetal y el riesgo posterior de la reserva folicular por un mecanismo de toxicidad del ibuprofeno dependiente de TP53 que también implica un aumento en la expresión de CDKN1A (también conocida como p21) (Bonelli et al. , 2011 ; Ikegaki et al., 2014; Jansen et al., 2008; Tsai et al. , 2004). El ibuprofeno actúa bloqueando la COX, en el ovario fetal la COX1 esta expresada en las células somáticas y la COX 2 esta en la periferia del ovario donde se encuentran las células totipotenciales lo que interfiere en la participación del desarrollo del ovario. La señalización de prostaglandina E2 (PGE2) se relacionó con una mayor expresión de genes de supervivencia de células germinales en ovarios fetales humanos (Bayne et al. , 2009), y se descubrió que los analgésicos inducen la muerte celular en líneas celulares de cáncer de ovario humano (Andrews et al. , 2008 ; Zerbini et al. , 2011 ; Duncan et al. , 2012 ; Lima et al. al. , 2015.) La supresión de la expresión y producción de INSL3 inducida por ibuprofeno podría estar relacionada con un mayor riesgo de criptorquidia congénita en niños cuyas madres estuvieron expuestas a ibuprofeno durante el embarazo. El ibuprofeno puede influir además en el CYP11A1, CYP17A1 y HSD17B3. CYP11A1 es importante ya que cataliza la primera reacción de esteroidogénesis (es decir, la conversión de colesterol en pregnenolona), afectando a las células de Sertoli como en las de Leydig y expresión de genes de células germinales como POU5F1, TFAP2C, LIN28A, ALPP y KIT . Estos genes se expresan en una población de células germinales fetales mitóticas denominadas gonocitos, afectando la producción de hormonas testiculares

en el primer trimestre así como múltiples efectos en las células de Sertoli, Leydig y germinales. ⁽¹⁾

- **Cáncer:** Se ha demostrado que los AINES promueven la detención del ciclo celular y la apoptosis, lo que disminuye el inicio y/o la progresión de varios tipos de cáncer (colorrectal, de vejiga, de piel, adenocarcinoma esofágico, ovario. En conclusión, mostramos que la exposición a niveles terapéuticos de ibuprofeno durante "ventanas de sensibilidad" específicas puede tener múltiples efectos en el desarrollo y la función de las células de Sertoli, Leydig y germinales en los testículos fetales humanos. Esto incluye efectos sobre la producción de varias hormonas testiculares durante el primer trimestre. Estos hallazgos se basan en los resultados de 2 sistemas modelo diferentes de desarrollo de testículos fetales humanos. ⁽¹⁾
- **Cardiaco:** El uso de ibuprofeno en la semana 27 a 30 puede tener un impacto positivo en la persistencia del conducto arterioso persistente. ⁽⁷⁾ El ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para cerrar un PDA. El ibuprofeno reduce el riesgo de ECN e insuficiencia renal transitoria. Por lo tanto, de estos dos fármacos, el ibuprofeno parece ser el fármaco de elección. ⁽⁸⁾ una dosis estándar de ibuprofeno oral se clasificó como el mejor tratamiento para prevenir la muerte. ⁽⁹⁾
- **Cerebro:** Actualmente se cree que el tratamiento con ibuprofeno reduce la respuesta neuroinflamatoria y deterioro neuronal por aumentos inducidos de citocinas proinflamatorias así como activación glial.

Aunque no se ha comprobado, algunos estudios creen que el ibuprofeno puede ser un factor de riesgo para desarrollar asma a temprana edad ya que la COX-1 es la isoforma predominante en las vías respiratorias y su inhibición conduce a la broncoconstricción y el ibuprofeno inhibe el 90% de la COX-1 a la concentración plasmática máxima.

Prevención

Un adecuado control prenatal puede prevenir el consumo de AINES al establecer una dosis así como indicaciones precisas de los analgésicos. Se debe reevaluar el fácil acceso a los AINE de venta libre para las mujeres embarazadas, y se deben promover de manera más efectiva los peligros potenciales de estos medicamentos para el recién nacido. ⁽⁶⁾ Si bien no pueden traducirse directamente en recomendaciones para el uso de ibuprofeno en humanos, brindan apoyo experimental a la asociación epidemiológica entre el uso de analgésicos y el desarrollo de trastornos reproductivos masculinos, evidencia que apoyaría evitar el uso de ibuprofeno durante el primer trimestre cuando sea factible. ⁽¹⁾

Fuentes de Consulta

1. Leverrier-Penna S, Mitchell RT, Becker E, Lecante L, Ben Maamar M, Homer N, Lavoué V, Kristensen DM, Dejucq-Rainsford N, Jégou B, Mazaud-Guittot S. Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Hum Reprod.* 2018 Mar 1;33(3):482-493. doi: 10.1093/humrep/dex383.
2. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Toxicidad del ibuprofeno. [Actualizado el 29 de diciembre de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34443/books/NBK526078/>
3. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, Rolland AD, Chevrier C, Kristensen DM, Lavoué V, Antignac JP, Le Bizec B, Dejucq-Rainsford N, Mitchell RT, Mazaud-Guittot S, Jégou B. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep.* 2017 Mar.
4. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Ibuprofen. 2021 Jan 18.
5. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 27; doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub5.
6. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):519-23. doi: 10.1542/peds.107.3.519.
7. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):755-763. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1447
8. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11; doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
9. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, Zea AM, Zhang Y, Sadeghirad B, Thabane L. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Mar 27;319(12):1221-1238. doi: 10.1001/jama.2018.1896.
10. Wixey JA, Sukumar KR, Pretorius R, Lee KM, Colditz PB, Bjorkman ST, Chand KK. Ibuprofen Treatment Reduces the Neuroinflammatory Response and Associated Neuronal and White Matter Impairment in the Growth Restricted Newborn. *Front Physiol.* 2019 May 10;10:541. doi: 10.3389/fphys.2019.00541.
11. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, Rolland AD, Chevrier C, Kristensen DM, Lavoué V, Antignac JP, Le Bizec B, Dejucq-Rainsford N, Mitchell RT, Mazaud-Guittot S, Jégou B. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep.* 2017 Mar
12. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):948-59. doi: 10.1111/1471-0528.12192. Epub 2013 Mar 14.

Pioglitazona (Thiazolidinedionas)

Autores:

Francisco Martínez Flores^{1,2};
Elizabeth Arce de la Vega²,
Sergio Galicia Zapatero².

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.4> Ciudad de México

Resumen

La pioglitazona es una thiazolidinediona, útil en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo2 (DMT2) cuyo mecanismo de acción es mediado por el receptor ppar-gamma. Tiene un efecto normo regulador de la glucemia y mejora la sensibilidad tisular en pacientes con resistencia tisular periférica a la insulina, mediante la regulación génica de las vías metabólicas del almacenamiento y liberación de lípidos. Se puede emplear como monoterapia o combinada con metformina o sulfonilureas. Se ha demostrado que mejora la función endotelial, la ovulación, la resistencia a la insulina y disminuya la esteatosis y la fibrosis hepática. Es teratógeno en modelos animales y en las mujeres embarazadas, causa retraso en la maduración fetal, por lo que, en caso de embarazo, debe ser remplazada por otro sensibilizador de insulina

Palabras clave:

Diabetes, Farmacología, Pioglitazona, Mujeres embarazadas

1. Departamento de Farmacología, Facultad de medicina. Universidad Nacional Autónoma de Mexico.

2. Programa de Bioterapéutica Molecular, Banco de Piel y Tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

Introducción

Entre los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se encuentran la insulina y los hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas, las biguanidas, los inhibidores de la γ -glucosidasa, inhibidores de la dipetidil peptidasa IV; y las tiazolidinedionas (TZD). Las TZD, también conocidas como glitazonas, son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la DMT2, debido a su efecto normoglucemiante. Este grupo de fármacos está constituido por 4 análogos estructurales, los cuales son: la ciglitazona, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Actualmente, solo la rosiglitazona y la pioglitazona están aprobados por la FDA en USA y México.

En 1982, se descubrió que la primera TZD, la Ciglitazona era capaz de reducir los niveles de lípidos y glucosa in vivo en animales, pero debido a su efecto hepatotóxico caracterizada por elevación de aminotransferasas hasta más de 20 veces, fue suspendida.¹ En 1988, se sintetizó la troglitazona, la cual fue aprobada por la FDA en 1997 sin embargo 6 semanas después fue retirada del mercado debido a su efecto hepatotóxico.² Posteriormente, se sintetizaron la rosiglitazona y la pioglitazona. La rosiglitazona se convirtió en uno de los fármacos más prescritos para el tratamiento de la DMT2 en Estados Unidos, pero en el 2007,³ un metaanálisis basado en ensayos clínicos controlados reportó insuficiencia cardíaca y retención de líquidos como efecto adverso tras el consumo de rosiglitazona por lo que fue retirada del mercado de la Comunidad Europea.⁴

La pioglitazona se caracteriza por incrementar o reducir la sensibilidad a los efectos producidos por la insulina. Es un fármaco antihiper glucémico, que se utiliza en conjunto con la dieta, el ejercicio y otros medicamentos para controlar la diabetes mellitus tipo 2.⁵ También reduce los niveles de triglicéridos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL); su efecto es muy discreto sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total. También se ha reportado que la pioglitazona podría ser un agente prometedor para reducir la incidencia de la Enfermedad de Parkinson en pacientes con diabetes mellitus ya

que tiene un sinergismo con las estatinas.⁶

Clasificación

La pioglitazona es un compuesto sintético policíclico (1,3-tiazolidina-2,4-diona) con una sustitución en la posición 5 por un grupo bencilo que a su vez está sustituido por un grupo 2-(5-etilpiridin-2-il) etoxi en la posición 4 del anillo del fenilo.⁷

Formula molecular

C₁₉H₂₀N₂O₃S

Nomenclatura IUPAC

(+/-)-5-{4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]bencil}2,4-tiazolidinadiona

En 1990, Shoda, realizó un estudio de relación estructura-actividad biológica de una serie de compuestos donde el fragmento de 1-metilciclohexilmetoxi de la ciglitazona fue sustituido por uno de 2-piridiniletoxi, que con respecto a la actividad hipoglicémica e hipolipidémica fue aproximadamente de 5 a 10 veces más potente que la ciglitazona.⁵ A partir de este estudio de relación estructura-actividad biológica de la pioglitazona y sus derivados se pudo concluir que la presencia del anillo piridinil, enlazado a la cadena alcoxi que está unida al anillo bencénico en su estructura; potencia la actividad biológica.⁸ Shoda logró sintetizar en 1995 el metabolito de la pioglitazona, lo que permitió comprobar su estructura y estudiar sus propiedades farmacológicas.⁹ Además de sus propiedades normoglicemiante, se demostró que la pioglitazona ejerce una variedad de efectos antiinflamatorios y vasoprotectores en sujetos diabéticos y no diabéticos. La figura 1 muestra la estructura policíclica de de la familia de las TDZs.

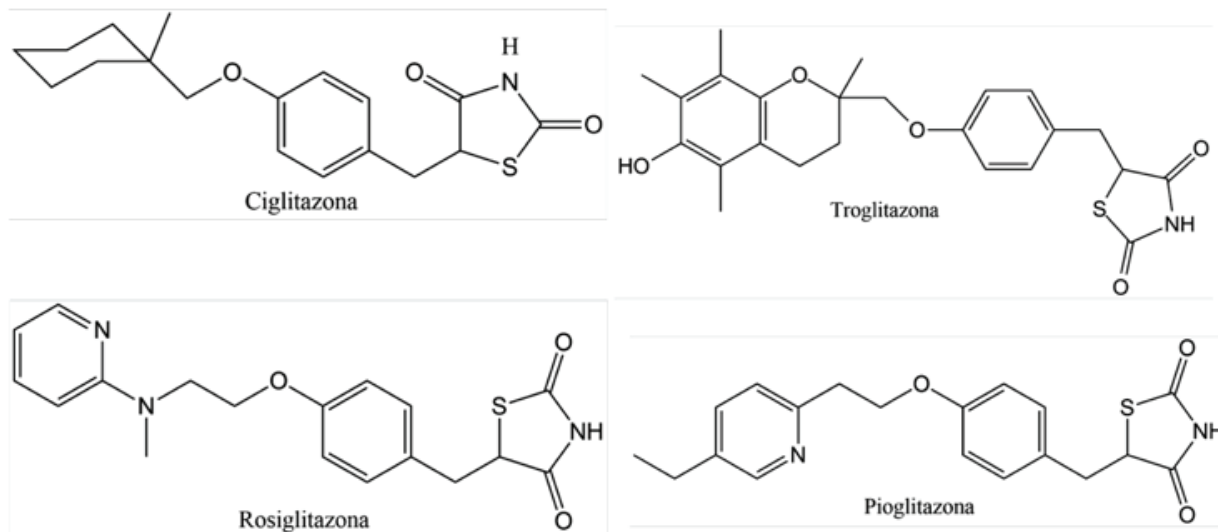


Figura 1. Estructura química de tiazolidinedionas.

Mecanismo de acción

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción dependientes de ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares tipo II, que están involucrados en la expresión de más de 100 genes y afectan numerosos procesos metabólicos, en particular la homeostasia de la glucosa y los lípidos.¹⁰ Existen tres isotipos humanos: PPAR- α , PPAR- γ , y PPAR- δ .

PPAR- γ es un factor de transcripción con un multidominio nuclear y de localización citoplásmica. Después de la unión a su ligando endógeno, el complejo ligando-receptor trasloca al interior del núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN, regulando de esta manera la expresión génica. Los genes activados por PPAR- γ están vinculados principalmente a la diferenciación celular de los adipocitos y la liberación/almacenamiento de grasa.

La pioglitazona constituye un ligando sintético para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo gamma (PPAR- γ).¹¹ En la célula, PPAR- γ forma un heterodímero con el receptor X retinoide tipo alfa (RXR- α). Cuando son inducidos por TZD (Pioglitazona) se produce un cambio conformacional en el heterodímero y los

complejos receptores se desplazan, a este efecto se le denomina transactivación. Esto promueve la unión del complejo PPAR- γ -RXR α a los elementos de respuesta PPAR- γ (PPRE) en los genes diana y como consecuencia se altera la expresión de estos genes. Una vez que el heterodímero PPAR- γ -RXR α se une a los elementos de respuesta a PPAR- γ , el complejo puede estar en estado activo o inactivo.

En su estado inactivo, el complejo suele estar asociado a correpresores o antagonistas del receptor que interfieren con la activación de genes, inhibiendo la transcripción. En el estado activo, los ligandos agonistas se unen al PPAR- γ (entre ellos, las TZDs) y el RXR α disparan cambios conformacionales, en ambas proteínas para liberar la unión del correpresor y potenciar el reclutamiento de coactivadores, con la activación transcripcional de genes responsivo a insulina y metabolismo de lípidos. (Véase Figura 2)

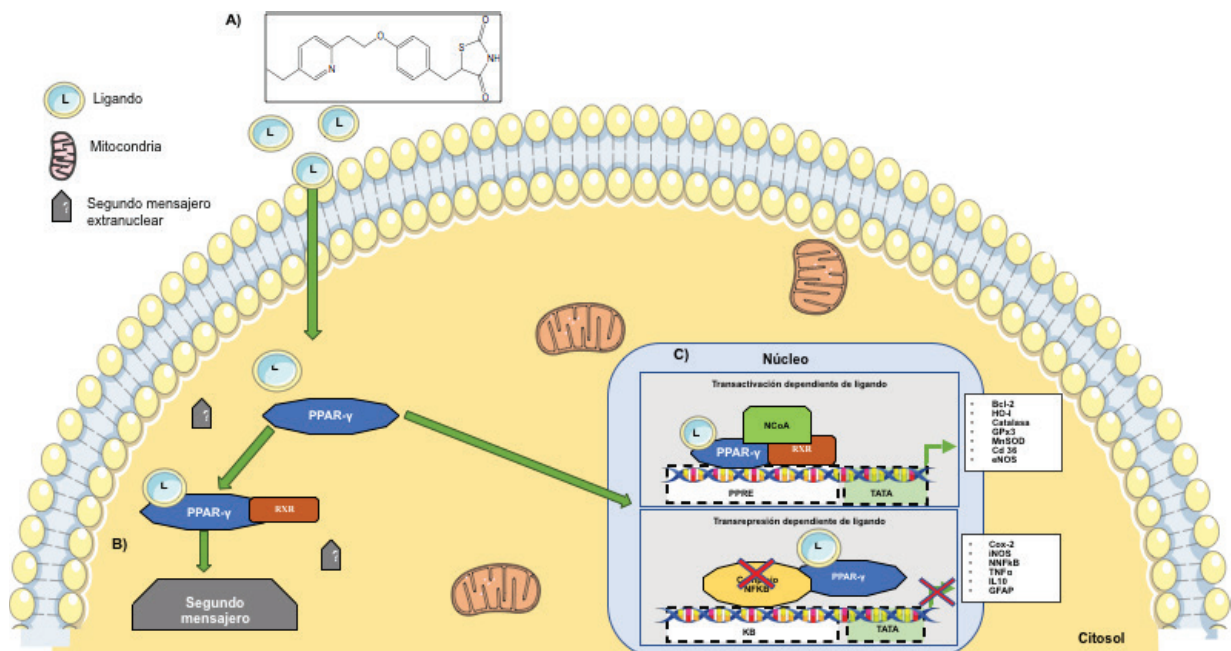


Figura 2. Mecanismo molecular de respuesta biológica inducido por la pioglitazona en la célula. A) Estructura de uno de la pioglitazona. B) Mecanismo de acción no genómico dependiente de ligando. C) Mecanismo de acción genómico dependiente de ligando. La unión de TZD y PPAR- γ produce la transactivación de manera dependiente del ADN. Los PPAR pueden reprimir la expresión de genes mediante una retroalimentación negativa a través de diferentes vías.

Los PPRE se encuentran en varios genes implicados en el metabolismo de los lípidos y el equilibrio energético, incluidos los que codifican la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos, la proteína de unión de ácidos grasos de los adipocitos, la acil-CoA sintasa grasa, la enzima málica, la glucocinasa y el transportador de glucosa 4 GLUT4.¹²

El PPAR puede reprimir la expresión de los genes diana mediante una retroalimentación negativa sobre otras vías de transducción de señales, tales como la vía de señalización del factor nuclear kB (NF-kB) de una manera independiente de la unión al ADN. Como resultado disminuye la acumulación de grasa en tejidos no adiposo (músculos, hígado y páncreas).⁹ Los genes diana involucrados y regulados por PPAR- γ para este proceso estimulan el paso de los ácidos grasos hacia los adipocitos. Además de la regulación de los genes de fosfofenol piruvato carboxiquinasa, glicerol quinasa y transportador de glicerol acuaporina-7; promueve el reciclaje en lugar de la exportación de ácidos grasos intracelulares.¹³

El mecanismo de acción de la pioglitazona depende de la presencia de insulina, ya que mejora la capacidad de respuesta celular a esta y favorece la captación de la glucosa sérica.¹⁴

Farmacocinética

Absorción:

La pioglitazona, es un fármaco con poca solubilidad en agua y altamente permeable (0.015 mg/mL), por lo que la el sistema de clasificación biofarmacéutica la coloca entre los fármacos de clase II (BCS). En condiciones de ayuno, el fármaco se detecta en el suero, después de 30 minutos de su consumo vía oral. La concentración máxima se alcanza a las 2 horas (Tmax).¹⁵ Los alimentos pueden retrasar ligeramente el tiempo y la concentración sérica máxima aumentando la Tmax 3-4 horas. La pioglitazona se absorbe se absorbe de manera rápida a través de la mucosa gastrointestinal. En adolescentes con DMT2, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 h y su biodisponibilidad excede el 80%.¹⁶

Distribución:

Una vez que la pioglitazona, alcanza el torrente sanguíneo se une a proteínas plasmáticas en un 99%. La fracción biodisponible alcanza una vida media de 9 horas, pero su efecto hipoglucemiante sostenido, es mantenida por la generación de dos metabolitos activos. La concentración estable del fármaco original, así como de sus metabolitos activos primarios, se alcanza después de los 7 días de administración de pioglitazona una vez al día.¹⁷ Se distribuye ampliamente por todos los tejidos y órganos. La concentración máxima se encuentra en el plasma, corazón, hígado y musculo esquelético. Debido al tamaño y a su alto peso molecular (1,356.44) se le ha encontrado en muy bajas concentraciones en cerebro y riñón y tampoco atraviesa la barrera la barrera placentaria.

Metabolismo:

En el hígado es metabolizada principalmente por el citocromo P450 y las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, donde se forman metabolitos activos (derivados hidroxilo y ceto) e inactivos.¹⁸ La pioglitazona sufre reacciones metabólicas de fase I mediante hidroxilación y oxidación; los metabolitos resultantes pueden sufrir parcialmente reacciones metabólicas de fase II, mediante conjugación generando conjugados de glucurónido o sulfato.¹⁹ A partir de la pioglitazona se generan 6 metabolitos principales, pero solo 3 poseen un efecto farmacológico, cuya vida media es de 16-23 horas. La hidroxilación de los grupos metilo de la pioglitazona genera 3 metabolitos (M-I, M-II, M-IV), por oxidación del grupo metilo para formar un metabolito adicional (M-V) y por oxidación del metabolito M-IV al metabolito M-IV.^{17, 20} Se ha reportado que los metabolitos M-I, MII, y en menor proporción M-IV tienen efectos farmacológicos in vivo, en un modelo animal diabético.¹⁷

Los metabolitos farmacológicamente activos hidroxiderivados (M-IV) y cetoderivados (M-III) son los principales metabolitos que se encuentran en el suero humano y sus concentraciones circulantes son igual o mayor que las del fármaco original.¹⁶

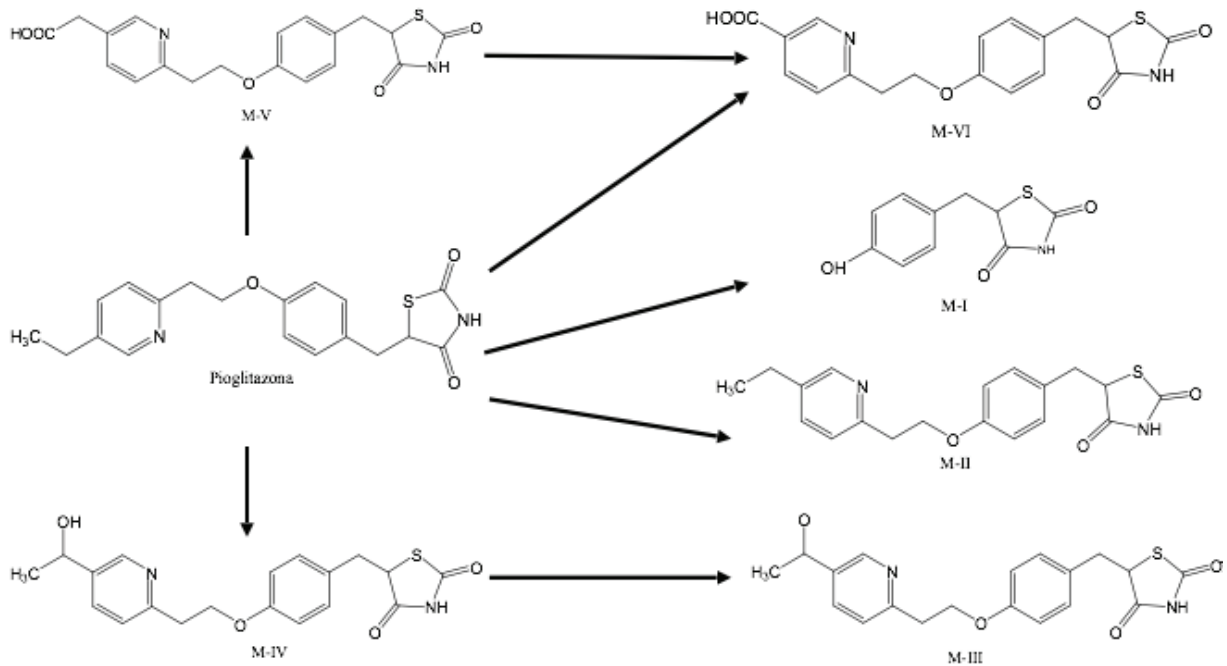


Figura 3. Metabolismo la pioglitazona. Durante su biotransformación la pioglitazona genera a 6 metabolitos en reacciones de fase 1, solo 3 de ellos poseen efectos farmacológicos. La conjugación con ácido glucurónico y compuestos sulfatados facilitan su eliminación.

Eliminación:

La pioglitazona se excreta principalmente como metabolito y sus conjugados. La mayor parte se elimina como fármaco inalterado en la bilis y la orina o como metabolito en las heces. Su vida media de eliminación es de 3 a 7 h.

Reacciones adversas

La prescripción de pioglitazona ha disminuido en los últimos años, debido a la presencia de efectos adversos y advertencias sobre su uso.¹⁰ Por ejemplo; insuficiencia cardíaca congestiva y cáncer de vejiga. También, se ha relacionado con casos raros de lesión hepática.²¹ No se recomienda la administración de tabletas de pioglitazona a pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.²² Por otra parte, está contraindicado el tratamiento con clorhidrato de pioglitazona en pacientes con insuficiencia

cardíaca clase III o IV.²³

Las tiazolidinedionas incluida la pioglitazona, solas o en combinación con otros agentes antidiabéticos, pueden causar retención de líquidos, lo que puede provocar o exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El uso de tiazolidinedionas se asocia con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de ICC. Se debe observar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo; disnea, aumento rápido de peso, edema, tos o fatiga inexplicables), especialmente durante el inicio del tratamiento y la titulación de la dosis.²⁴

Se ha reportado que el consumo de Pioglitazona reduce las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos por ejemplo etinil estradiol-noretindrona.

La Tabla 1.

Resume los efectos adversos generados por la pioglitazona y las tiazolidindionas.

Medicamento	Receptores / Objetivos Intracelulares		Efectos Adversos
Pioglitazona	PPAR-γ	<ul style="list-style-type: none"> • Glut4, • IRS1/2, • PI3K, • CAP 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca congestiva (clase III y IV), disminución de plaquetas y/o glóbulos rojos • Disnea, edema pulmonar, tos, fatiga, bronquitis, sinusitis • Gases, diarrea, vómitos, insuficiencia hepática. Ictericia, obesidad • Retención de líquidos, insuficiencia renal . • Cáncer de vejiga: Pioglitazona ha mostrado correlaciones con un mayor riesgo de cáncer de vejiga. • Aumento de la ovulación y efectos teratogénicos. Puede provocar la ovulación en algunas mujeres premenopáusicas y anovulatorias, embarazos no deseados. • Potencial teratogénico al disminuir la maduración fetal y las vascularización placentaria. • Otros. Aumento de peso, dolor de cabeza, dolor muscular, cansancio, artralgia, pérdida de la visión, fracturas, disfunción eréctil, insomnio
Rosiglitazona		<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α, • retn 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema e insuficiencia cardíaca congestiva: TDZ regulan al alza los receptores PPAR-gamma en sistema nervioso central • Incrementan la masa de tejido adiposo al aumentan el almacenamiento de grasas sin afectación del área visceral. • Retención de líquidos (Edema) activada por los receptores PPAR-gamma nefrona distal y canales de sodio epitelial activados por insulina. • Cede habitualmente con el uso de una tiazida.
Troglitazona		<p>AT1R</p> <ul style="list-style-type: none"> • TXS, TXR • SOD, catalase • PEPCK, CD36, LPL, ACBP, ACS, aP2, GyK • CEBPα, STAT1/5A/5B 	<p>Retirada en el año 2000 por Hepatotoxicidad.</p>

Tabla 1. Efectos adversos de las tiazolidinedionas (TZDs).

Lugar en la terapéutica

Indicaciones terapéuticas.

- Está indicada como tratamiento de segunda o tercera línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- En monoterapia en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.
- En doble terapia oral en combinación con Metformina, en pacientes adultos.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada.
- En triple terapia oral en combinación con: Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos.
- Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia

Posología:

La pioglitazona se receta como monoterapia o en combinación con un agente antidiabético; sulfonilurea, metformina (ya sea como una preparación de combinación fija o como medicamentos individuales administrados al mismo tiempo) o insulina. La pioglitazona también se usa en combinación fija con glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya están recibiendo pioglitazona y una sulfonilurea por separado o que no están adecuadamente controlados con la sulfonilurea o solo con pioglitazona. También en pacientes cuya hiperglucemia no puede controlarse con otros agentes antidiabéticos, debe administrarse

pioglitazona.

Administración oral

Inicial: 15 o 30 mg 1 vez/día, puede aumentarse hasta 45 mg 1 vez/día. Se recomienda iniciar con la dosis mas baja, complementando el tratamiento con dieta y ejercicio.

Asociada a insulina

Se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar el tratamiento. se debe reducir la dosis de insulina en caso de experimentar hipoglucemia. En personas de edad avanzada (mayores a 60 años) el tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima posible y aumentar gradualmente.

Mecanismos de teratogénesis

Las TZD's han demostrado potencial teratogénico en modelos animales, Sin embargo en humanos se ha demostrado solamente una disminución en la maduración fetal. Específicamente, la pioglitazona no está indicado su uso durante el embarazo, ni durante la lactancia en humanos. La FDA ha clasificado a las TZDs como fármacos con potencial teratogénico de clase C durante el embarazo. Como PPAR- γ es esencial para la diferenciación terminal del trofoblasto y la vascularización placentaria.

PREVENCIÓN

Embarazo

No se dispone de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.²⁵ La importancia de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si se secreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.²⁶

Fuentes de información

- Lalloyer F, Staels B. Fibrates, Glitazones, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):894–9.
- Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* [Internet]. 2001 Jun 9;357(9271):1870–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04960-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04960-6)
- Nissen SE. The rise and fall of rosiglitazone. *Eur Heart J* [Internet]. 2010;31(7):773–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq016>
- Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory Action on Rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;363(16):1489–91. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1010788>
- Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem* [Internet]. 2018;77:548–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- Chang Y-H, Yen S-J, Chang Y-H, Wu W-J, Lin K-D. Pioglitazone and statins lower incidence of Parkinson disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):430–7.
- Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in endocrinology.* 2021. p. 615409.
- Hadamitzky C, Rennekampff HO, Pabst R, Radtke C, Vogt PM. Lymphatic regeneration in meshed skin grafts. *Burns* [Internet]. 2012;38(3):461–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417911003767>
- Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: A paradigm shift? *Ann Pharmacother.* 2007;41(7–8):1174–80.
- Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov;19(12):151.
- Ondrey FG. Pioglitazone, Nuclear Receptors, and Aerodigestive Prevention. Vol. 12, *Cancer prevention research* (Philadelphia, Pa.). United States; 2019. p. 641–4.
- Rojewska A, Karewicz A, Karnas K, Wolski K, Zajac M, Kamiński K, et al. Pioglitazone-loaded nanostructured hybrid material for skin ulcer treatment. *Materials (Basel).* 2020;13(9).
- El-Fayoumi S, Mansour R, Mahmoud A, Fahmy A, Ibrahim I. Pioglitazone Enhances β -Arrestin2 Signaling and Ameliorates Insulin Resistance in Classical Insulin Target Tissues. *Pharmacology.* 2021;106(7–8):409–17.
- Hu Y, Tao R, Chen L, Xiong Y, Xue H, Hu L, et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis. *J Nanobiotechnology.* 2021 May;19(1):150
- Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 May;20(1):109.
- Liu C-H, Lee T-H, Lin Y-S, Sung P-S, Wei Y-C, Li Y-R. Pioglitazone and PPAR- γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jan;19(1):2.
- Budde K, Neumayer H-H, Fritsche L, Sulowicz W, Stompôr T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. Vol. 55, *BCP British Journal of Clinical Pharmacology.* 2003.
- Ha J, Choi D-W, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jul;20(1):152.
- Forst T, Hanefeld M, Pfützner A. Review of approved pioglitazone combinations for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2011;12(10):1571–84. Available from: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.567266>
- Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(Sup. 2):234–42.
- Ripamonti E, Azoulay L, Abrahamowicz M, Platt RW, Suissa S. Pioglitazone and bladder

- cancer: improving research methods. Vol. 37, Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. England; 2020. p. 898–9.
22. Proskocil BJ, Fryer AD, Jacoby DB, Nie Z. Pioglitazone prevents obesity-related airway hyperreactivity and neuronal M(2) receptor dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Jul;321(1):L236–47
 23. Hasegawa H, Yatomi K, Mitome-Mishima Y, Miyamoto N, Tanaka R, Oishi H, et al. Pioglitazone Prevents Hemorrhagic Infarction After Transient Focal Ischemia in Type 2 Diabetes. *Neurosci Res*. 2021 Sep;170:314–21
 24. Sánchez-Valle R. Pioglitazone for prevention of cognitive impairment: results and lessons. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):500–2.
 25. Amirian M, Shariat Moghani S, Jafarian F, Mirteimouri M, Nikdoust S, Niroumand S, et al. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. *BMC*
 26. Chyzyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD, et al. Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):89–99.

Síndrome diarreico

Autores:

Jesús Enrique Morales Ríos
Omar F. Carrasco

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.5> Ciudad de México

Resumen

La diarrea se caracteriza por la disminución en la consistencia (líquidas o blandas) y aumento de la cantidad (≥ 200 gramos al día) y frecuencia (≥ 3 al día) de la evacuación intestinal. La diarrea constituye un signo que puede ser resultado de estados transitorios benignos como en el caso de los lactantes alimentados con leche materna, o bien, de un proceso patológico bien establecido donde distintas funciones del intestino están alteradas y que ulteriormente modifican el transporte de agua y electrolitos. La diarrea aguda es un problema de salud pública en México con altas tasas de morbilidad y una importante mortalidad en países en vías de desarrollo y comunidades marginadas. Es deber del médico de primer contacto reconocer el síndrome diarreico y la terapéutica más apropiada para la recuperación del paciente.

Palabras clave:

Diarrea, Salud Pública, Terapéutica

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM.
E-mail: omar.carrasco.ortega@gmail.com ORCID: 0000-0001-7098-5069

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Generalidades de la Diarrea

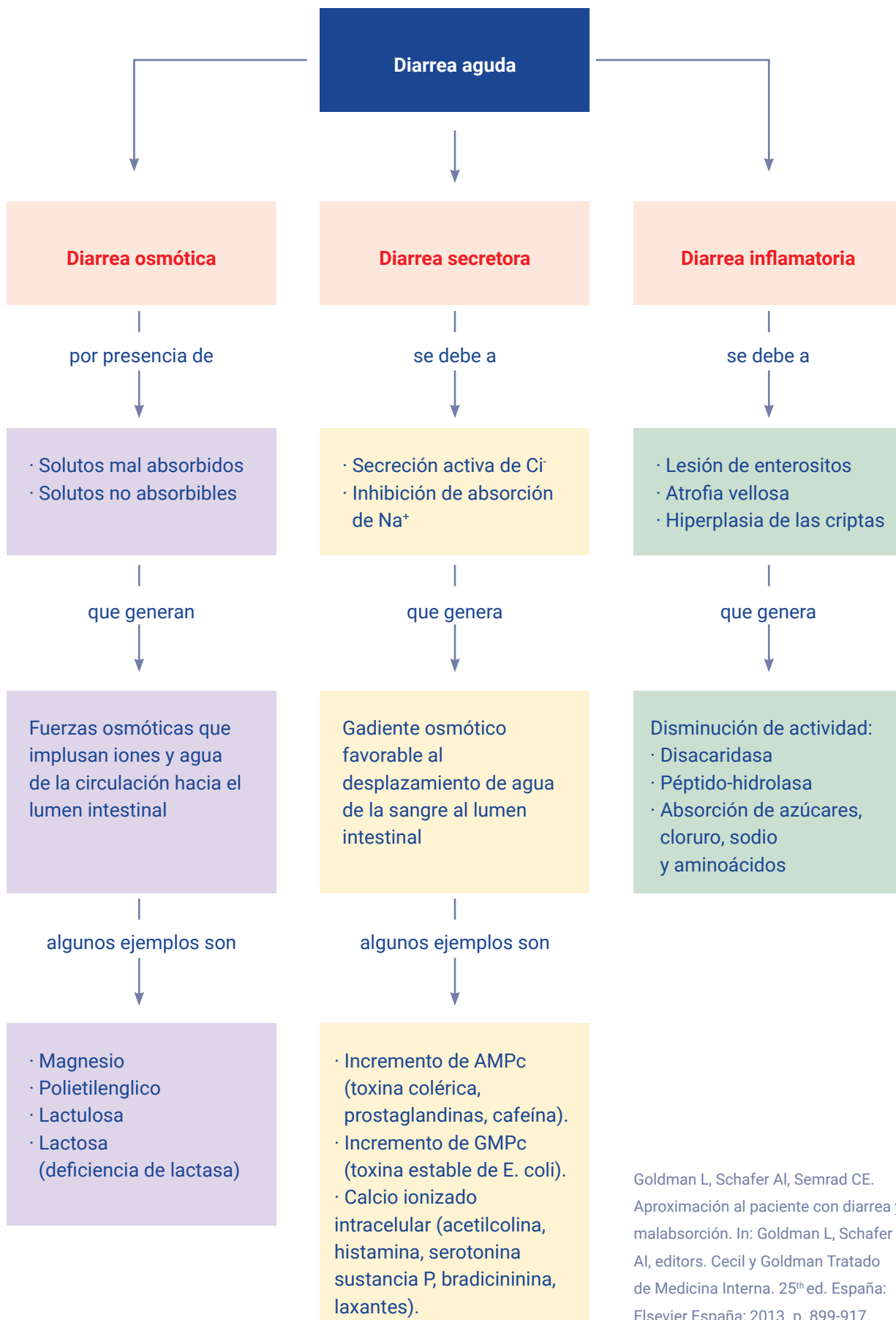
Etiología

Existen múltiples causas por las que se puede presentar diarrea, pero desde un punto de vista fisiopatológico se pueden agrupar en 3 mecanismos:

- Presencia de solutos no absorbibles en la luz intestinal (diarrea osmótica).
- Inhibición de la absorción de iones o secreción exagerada de iones (diarrea secretora).
- Multifactorial, por la presencia de moléculas de la respuesta inmune y mediadores inflamatorios.

Clínicamente, la diarrea se puede distinguir por su evolución en aguda (< 14 días), persistente (14 – 29 días) y crónica (\geq 30 días) y esto también puede orientar al clínico a inferir el origen del cuadro entérico.

Fisiopatología



Causas Infecciosas

Aguda

Virus	Bacterias	Parásitos	Hongos	Estados de inmunodeficiencia
de Norwalk Rotavirus Adenovirus Citomegalovirus	Productoras de toxinas (E. coli, V. cholerae, S. aureus, C. perfringens). Invasoras (E. coli O157:H7, Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, C. difficile).	Giardia lamblia Cryptosporidium E. hystolitica	C. albicans Histoplasma Aspergillus	Amebiasis Giardiasis Campylobacter C. trachomatis Cryptosporidium Microsporium Isospora belli Herpes simple Citomegalovirus Criptococcus C. albicans

Crónica

Virus	Bacterias	Parásitos	Hongos
Herpes simple Citomegalovirus	Clostridium difficile Tropheryma whipplei	Giardia lamblia Cryptosporidium E. hystolitica	C. albicans Histoplasma

Causas farmacológicas

Aguda	Crónica
Antibióticos (C. difficile), laxantes, procinéticos, prostaglandinas, antiácidos magnesados, digital, diuréticos, colchicina, tiroxina, agentes colinérgicos, quinidina, propranolol, guanetidina, edulcorantes artificiales (sorbitol, manitol), ácido quenodesoxicólico, colestiramina, salazopirina.	Antibióticos, laxantes, antiácidos magnesados, digital, agentes colinérgicos, antihipertensivos, antidiabéticos orales (p. ej., metformina), ácidos biliares, colestiramina, sulfasalazina, suplementos de potasio, prostaglandinas, quimioterápicos, teofilina, AINE y procinéticos. Edulcorantes (p. ej., fructosa, sorbitol, manitol), alcohol, café.

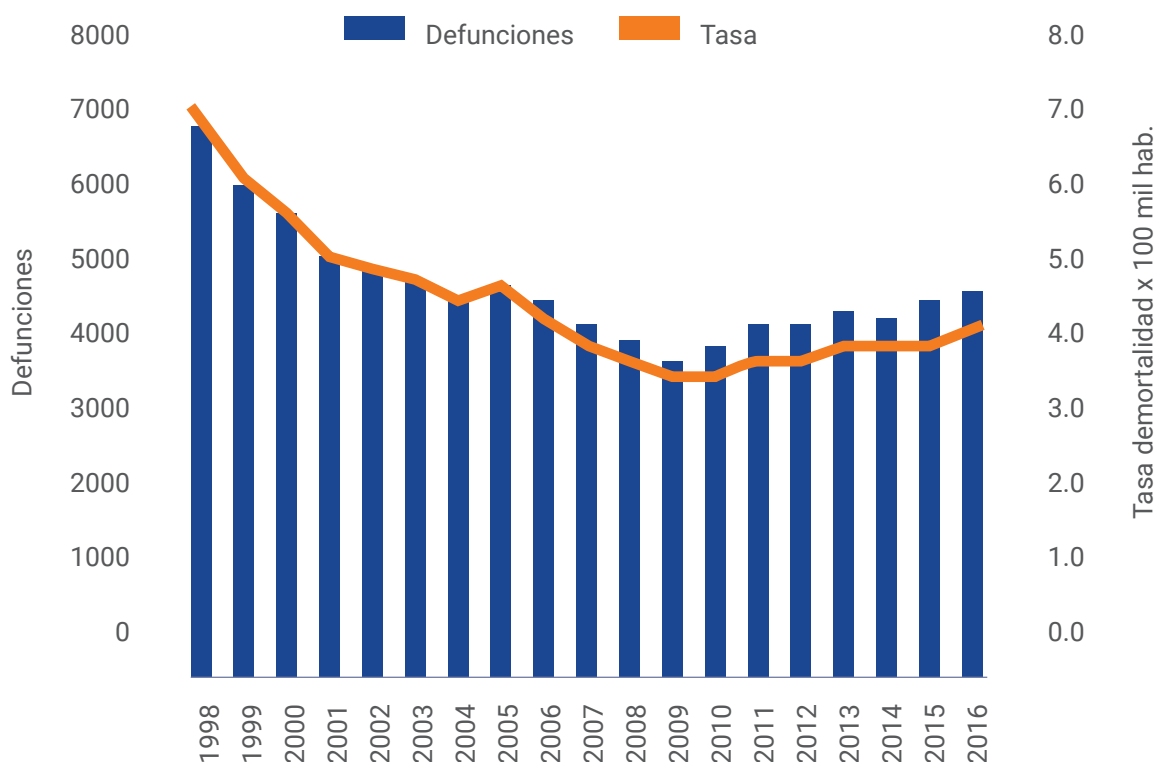
Otras causas

Aguda	Crónica
<p>Colitis isquémica. Primer brote de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Impacto fecal (falsa diarrea). Enteritis actínica. Intoxicación por metales pesados o alcohol.</p>	<p>Trastornos de la motilidad (síndrome de intestino irritable, neuropatía diabética). Trastornos inflamatorios (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, diverticulitis). Síndromes de malabsorción y maldigestión (enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple,, síndrome de intestino corto, anemia perniciosa, insuficiencia pancreática exocrina, alteración de solubilización de las grasas). Endocrinopatías (hipertiroidismo, gastrinoma, somatostatina, vipoma, feocromocitoma, enfermedad de Addison, mastocitosis). Neoplasias Diarrea secretora idiopática (diarrea epidémica de Brainerd o diarrea esporádica). Incontinencia anal. Nutrición enteral. Pseudoobstrucción intestinal. Enteritis actínica. Intoxicación por metales pesados (arsénico, plomo, cadmio, mercurio).</p>

Relevancia en la salud pública

La diarrea aguda es un problema de salud pública en México; el sistema nacional de vigilancia epidemiológica registró entre 2008 y 2017 más de 4 millones de casos nuevos por año.

Debido al sistema de notificación es complicado determinar la principal etiología de la diarrea aguda en México, pero se puede inferir que es de origen infeccioso en la mayor parte de los casos. Las personas entre 25 y 44 años son el grupo más afectado por diarrea crónica y le siguen los infantes de entre uno y cuatro años. En términos de mortalidad, en el periodo comprendido entre 1998-2016, se ha registrado un claro descenso de la tasa y, por lo tanto, la diarrea fue desplazada de los primeros lugares como causa de muerte. Probablemente esto sea producto de la implementación de programas de salud pública como la Terapia de Rehidratación Oral (TRO), la promoción de la lactancia materna, así como la mejoría de la condición sanitaria como promoción del lavado de manos, mejoría de la calidad de agua, pavimentación y otros servicios públicos.



Tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda entre 1998 y 2016.

Terapéutica

Se pueden encuadrar tres acciones principales en el tratamiento de la diarrea que incluyen principalmente la reposición de líquidos y electrolitos, manejo sintomático y tratamiento de la causa específica.

Medidas no farmacológicas

Dieta

El inicio de la dieta es fundamental para la mejoría del paciente con diarrea. Se debe iniciar con el consumo limitado y con incremento gradual de alimentos blandos y astringentes, como sopas, plátanos, arroz, manzana, galletas con sal, entre otros. Es importante evitar el consumo de lácteos en tanto no se resuelva el cuadro diarreico, por posible disminución de la actividad de disacaridasa. Cuando la diarrea es osmótica y en

la dieta se incluyen edulcorantes como fructuosa, sorbitol, manitol y xilitol es importante suprimir su consumo.

Tratamiento farmacológico

Terapia de rehidratación oral

La terapia de rehidratación oral es la base del tratamiento para la diarrea aguda. Para esto se hace uso de soluciones de rehidratación oral (SRO) que contenga glucosa y electrolitos esenciales como sodio, potasio, cloruro y bicarbonato o citrato. Están indicadas en todos los casos de diarrea aguda, independientemente de la edad del paciente o de la etiología.

Una fase de rehidratación, que implica la reposición de líquidos y electrolitos perdidos a través de la diarrea, es seguida por una fase de mantenimiento para reemplazar las pérdidas continuas. La terapia de rehidratación oral no detiene la diarrea, que generalmente continúa

durante un período limitado, aunque puede reducir la salida de heces y vómitos.

El fundamento farmacológico detrás del uso de las SRO reside en la absorción de glucosa que está acoplada al transporte activo de electrolitos como el sodio. Aunque la absorción de sodio independiente de nutrientes, a través de la membrana del borde en cepillo de células epiteliales intestinales se ve afectada en pacientes con diarrea, se preserva el transporte acoplado a glucosa, lo que permite la absorción de iones Na⁺, Cl⁻ y agua proporcionada en las SRO.

Antibióticos

No se recomienda el uso sistemático de antibióticos en los casos de diarrea. Se debe investigar la causa de específica del cuadro diarreico, pero en general, cuando existe la presencia de deposiciones con moco y sangre se debe iniciar la antibioticoterapia empírica.

Derivados opiáceos

La loperamida es el representante de estos medicamentos para el tratamiento de la diarrea aguda. Actúa sobre el plexo mientérico disminuyendo la motilidad, inhibiendo la secreción gástrica, pancreática y biliar. A pesar de que la loperamida, difícilmente atraviesa la barrera hematoencefálica, en niños, a dosis terapéuticas, puede dar lugar a efectos centrales característicos de los opiáceos. Otro efecto relevante de loperamida se encuentra el incremento del esfínter anal mejorando la continencia fecal.

Farmacocinéticamente, la loperamida se absorbe bien y logra concentrarse en el tubo digestivo e hígado. Su tiempo de vida media de eliminación se encuentra entre las 7 y 15 horas por lo que su actividad antidiarreica es prolongada.

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran el dolor abdominal y estreñimiento. Dado el mecanismo de acción de loperamida, se recomienda no administrarla en diarreas de

probable origen infeccioso.

Agentes adsorbentes

A pesar del amplio uso de estos fármacos (caolín, pectina, yeso) por la población general, carecen de verdadera eficacia. La administración de estos compuestos se basa en su capacidad de adsorber sustancias tóxicas e impedir que actúen sobre la mucosa intestinal.

Subsalicilato de bismuto

Tiene eficacia inferior a loperamida, pero tiene un lugar en la terapéutica de las diarreas de origen infeccioso. Reduce el número de evacuaciones y sintomáticamente suprime las náuseas y dolor abdominal. Se sugiere que el bismuto tenga un efecto bactericida en el lumen intestinal y el salicilato actúe como antiinflamatorio.

La dosis habitual de este fármaco es de 260 mg de bismuto y salicilato (30 mL de presentaciones líquidas comerciales o 2 tabletas) cada 30 a 60 minutos según se requiera. Un efecto secundario frecuente es el obscurecimiento de las heces y pigmentación oscura de la lengua debido a la formación de compuestos de bismuto.

Fuentes de Información

CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento de diarrea aguda en el paciente adulto en primer nivel de atención [Internet]. Mexico City: CENETEC; 2020. 58 p.

Goldman L, Schafer AI, Semrad CE. Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil y Goldman Tratado de

Medicina Interna. 25th ed. España: Elsevier España; 2013. p. 899–917.

Nalin DR, Hirschhorn N, Greenough W, Fuchs GJ, Cash RA. Clinical concerns about reduced-osmolarity oral rehydration solution. JAMA. 2004;291(21):2632–5.
<https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2632>

Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors.

Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2021. p. 204–23.

Quintero Carrión E, Montoro Huguet MA. Diarrea aguda. In: Rozman C, Cardellach

López F, editors. Farreras-Rozman Medicina Interna. 19th ed. España: Elsevier España; 2020. p. 143–53.

Olaiz-Fernández GA, Gómez-Peña EG, Juárez-Flores A, Vicuña-de Anda FJ, Morales-Ríos JE, Carrasco OF. Panorama histórico de la enfermedad diarreica aguda en México y el futuro de su prevención. Salud Publica Mex. 2019 Dec 20;62(1,ene-feb):25.
<https://doi.org/10.21149/10002>

Secretaría de Salud. Cubos dinámicos [Internet]. 2020.

Estudio de Fase I para determinar la tolerabilidad tópica de Ion Gel ZCM-25.

Autores:

Susana Tera Ponce^{1,3*}, Efrén Alejandro Alonso Castro^{2,3},
QFB Beatriz Armendáriz Guillén³

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.6> Ciudad de México

Resumen

Objetivo: Evaluar la Tolerabilidad del producto Ion Gel ZCM-25, medido como el grado de irritabilidad: Edema y/o Eritema, durante un lapso de 14 días de administración en sujetos sanos. Métodos. Se reclutaron 20 sujetos de investigación de ambos sexos, se administró una dosis de 0.5 mL del tratamiento tópico por 14 días y se evaluó durante 15 visitas; toda la información obtenida fue procesada utilizando las herramientas de Excel para Microsoft 365 MSO. Se registraron las variables del estudio: Edema y / o Eritema como resultado de la evaluación clínica durante las visitas desarrolladas durante el estudio. Se utilizó la escala de evaluación indicada en la FEUM (12ª Ed.). Resultados. La incidencia de edema y/o eritema, es menor a la presentada en la prueba de Irritabilidad en piel sana, por lo que, de acuerdo con la clasificación de la FEUM,

el producto es No Irritante. Conclusiones. Ion Gel ZCM-25 demostró Tolerabilidad en la piel sana de sujetos de investigación sanos, después de la administración repetida durante 14 días.

Palabras clave:

Edema, Eritema, Incidencia, Piel, Terapéutica

1. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM

2. Departamento de Integración de Ciencias Médicas. UNAM.

3. Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno S.A de C.V

*Autor de correspondencia: Susana Tera Ponce direccion@bioemagno.com

Introducción

Ion Gel ZCM-25 es un dispositivo médico de Clase II para administración tópica, que fue desarrollado para adyugar en el proceso de cicatrización de heridas, disminuye el tiempo de curación, reduce el pH de la piel y proporciona efectos antimicrobianos para la prevención de infecciones adquiridas en los hospitales, proporciona beneficios antiinflamatorios, produce beneficios micronutricionales y mejorar el rejuvenecimiento tisular porque además incrementa los efectos antioxidantes a través de la reducción de las especies reactivas de oxígeno (efecto redox)⁽¹⁾.

El protocolo de Investigación fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación aprobado por la CONBIOÉTICA, el Comité de Investigación, aprobado por COFEPRIS, y por la Comisión de Autorización Sanitaria-COFEPRIS, en cumplimiento con la regulación sanitaria vigente y la Buena Práctica Clínica. Materiales y métodos

Este estudio prospectivo, longitudinal, abierto, de un solo tratamiento, no aleatorizado ni comparativo, en un tiempo de exposición de 14 días en sujetos de investigación sanos de ambos sexos. Se evaluó la tolerabilidad de Ion Gel ZCM-25 (medido como el grado de irritabilidad: Edema y/o eritema) propiedad de Ion Biotechnology México S.A. de C.V. Este estudio fue aprobado por los comités de la Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno, S. A de C. V: Comité de ética e investigación de La Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno, S. A de C. V., avalado por la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) y el Comité de Investigación avalado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Todos los participantes realizaron el proceso de consentimiento informado y aceptaron su participación.

Se calculó el tamaño de la muestra, a partir de un estudio de irritación de la piel de conejos (FEUM, 2014). El resultado obtenido fue de n= 20 sujetos de investigación sanos de ambos sexos, para mantener una significancia de 0.05 y la potencia estadística del 80%.

Previo firma del Consentimiento Informado, se les realizó la evaluación médica a partir de la historia clínica completa, análisis clínicos y electrocardiograma para dictaminar su estado de salud, previo a la administración tópica del tratamiento en estudio, **Ion Gel ZCM-25**, propiedad de Ion Biotechnology México S.A. de C.V. Lote: **D19044**.

Se eligieron dos áreas de superficie de piel en la cara interna del antebrazo izquierdo, delimitadas por 4 cm por lado e intercaladas, se realizó asepsia y antisepsia de ambas regiones y posteriormente en una de ellas se colocó una dosis de 0.5 mL de Gel ZCM-25 y en la otra región (control) se mantuvo libre del gel, ambas áreas permanecieron expuestas por 10 minutos para permitir el secado, después ambas áreas se cubieron con una gasa que fue retirada por el personal médico cada 24 hora para realizar la evaluación de irritabilidad, tolerabilidad de cada área estudiada y la aplicación de la siguiente dosis en la misma área hasta completar los 14 días; así mismo se aplicó el cuestionario de calidad de vida.

Resultados

Participaron 20 sujetos sanos: 10 hombres y 10 mujeres. El promedio de edad fue de 26.25 años y el IMC de 22.79, con lo que se dio cumplimiento a los numerales correspondientes de la NOM-177-SSA1-2013(3), con relación a los puntos críticos de selección asociados al estado de salud de los sujetos voluntarios sanos participantes⁽⁴⁾.

Fueron cuantificados los signos vitales de acuerdo con las especificaciones del protocolo de investigación y de acuerdo con los PNO's aplicables; considerando los valores permitidos dentro de la normalidad en la visita de selección fueron presión arterial (sentado y en reposo) de 90 a 120 mmHg para la sistólica y de 50 a 80 mmHg para la diastólica, frecuencia cardiaca entre 50 y 100 latidos por minuto y frecuencia respiratoria entre 14 y 25 respiraciones por minuto.

Los resultados de la medición de signos vitales en los tiempos de seguimiento antes mencionados no presentaron cambios clínicamente relevantes.

Se realizó un interrogatorio dirigido y vigilancia médica para detectar eventos adversos. Durante la conducción se identificaron 3 tipos de eventos adversos distribuidos en 9 sujetos: 4 mujeres y 5 hombres; 4 sujetos tuvieron más de un evento, en total fueron 13 eventos adversos. Ningún evento requirió tratamiento farmacológico ni motivó el retiro del sujeto. En la Tabla No. 1 se describen los eventos adversos conforme a los lineamientos de la NOM-220-SSA1-2016⁽⁵⁾.

Tabla 1.

Notif	# Su	Sexo	Edad (Años)	Descripción Evento Adverso	Fecha y hora Inicio del evento	Fecha y hora de Término del evento	Tratamiento /Dosis*	Vía Adm	Consecuencia del evento
1	01	F	27	Eritema (Cuadrante inferior izquierdo)	11-SEP-20 09:31	12-SEP-20 09:24	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
2	01	F	27	Eritema (Región central)	13-SEP-20 09:20	14-SEP-20 09:25	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
3	03	F	22	Eritema	13-SEP-20 09:30	14-SEP-20 09:57	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
4	06	M	24	Eritema	20-SEP-20 07:31	23-SEP-20 07:42	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
5	09	F	32	Eritema (Región lateral media derecha)	19-SEP-20 07:06	20-SEP-20 07:05	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
6	09	F	32	Eritema (Región inferior izquierda)	20-SEP-20 07:05	21-SEP-20 07:10	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
7	12	M	37	Eritema	16-SEP-20 07:39	17-SEP-20 07:17	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
8	12	M	37	Comedones	19-SEP-20 07:12	29-SEP-20 07:30	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
9	13	F	26	Eritema	23-SEP-20 07:20	24-SEP-20 07:25	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
10	20	M	24	Eritema (Cuadrante inferior izquierdo)	21-SEP-20 07:06	22-SEP-20 07:06	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
11	17	M	29	Comedones	24-SEP-20 08:30	02-OCT-20 09:30	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
12	20	M	24	Eritema (cuadrante superior izquierdo)	01-OCT-20 07:17	02-OCT-20 7:00	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación
13	18	M	22	Pápula	02-OCT-20 10:31	05-OCT-20 10:31	Ion Gel ZCM-25 0.5 ml	Tópica	Recuperación

*0.5 mL/día/durante 14 días. Notif. Número de notificación. Suj. Sujeto. Adm. Administración.

Tabla No. 1 Descripción de los Eventos Adversos.

Las eventos adversos (Ver Tabla No. 1) presentadas por los sujetos 1, 6, 9, 12, 20, 17 y 18 se presentaron por más de un día, por lo que se demostró la causalidad después de la aplicación en más de una ocasión. Los demás eventos adversos, no lo demuestran, en todos los casos fueron leves, y desaparecieron de manera espontánea sin tratamiento farmacológico.

Discusión

1. El análisis de las variables de Tolerabilidad: Presencia de Edema y/o Eritema y Cuestionario de Calidad de Vida, se llevó a cabo de acuerdo con lo establecido en el Protocolo Clínico del estudio.
2. Se completó la evaluación de la variable principal: presencia de Edema y/o Eritema.
3. No se registró ningún caso de Edema en ninguna de las visitas realizadas por cada uno de los sujetos de investigación.
4. La referencia obtenida en el estudio preclínico que fue utilizado para el contraste de hipótesis planteado, establecido como La incidencia de Eritema es menor a 0.3, (valor límite establecido por el estudio previo de irritabilidad del producto y en relación con la Clasificación de la FEUM 10^a ed.(2) El resultado que se obtuvo es que el producto se clasifica como No Irritante, porque no hubo presencia de edema ni eritema, siendo: La incidencia de eritema de 0.036.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Agradecemos al patrocinador Ion Biotechnology México S.A. de C.V. el permiso de publicar los datos del estudio de fase 1 de Ion Gel ZCM-25.

Referencias

1. Ion Gel ZCM-25 - ZCM-25
[Internet]. [cited 2023 Jan 31].
Available from:
<https://zcm25.com/es/ion-gel-zcm-25/>
2. FEUM - Sitio Web :.
[Internet]. [cited 2023 Jan 31].
Available from:
<https://www.farmacopea.org.mx/publicaciones-detalle.php?m=3&pid=12>
3. DOF - Diario Oficial de la Federación
[Internet]. [cited 2023 Jan 31].
Available from:
https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0
4. DOF - Diario Oficial de la Federación
[Internet]. [cited 2023 Feb 1].
Available from:
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
5. DOF - Diario Oficial de la Federación
[Internet]. [cited 2023 Jan 31].
Available from:
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0

Comité editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Omar F. Carrasco
Editor en Jefe.

- Dr. Germán E. Fajardo Dolci**
Director de la Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Irene Durante Montiel**
Secretaría General.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Guadalupe Sánchez Bringas**
Coordinadora de Ciencias Básicas.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Margarita Cabrera Bravo**
Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Guadalupe S. García de la Torre**
Jefa del Departamento de Salud Pública.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez**
Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Julieta Garduño Torres**
Jefa del Departamento de Fisiología.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. José Benjamín Guerrero López**
Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Martha Luz Ustarroz Cano**
Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular.
Facultad de Medicina, UNAM.
- M. en C. Adrián García Cruz**
Jefe del Departamento de Embriología y Genética.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Alejandro Alayola Sansores**
Jefe del Departamento de Informática Biomédica.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Andrés Navarrete Castro**
Desarrollo de nuevas moléculas.
Facultad de Química, UNAM.
- Dr. Federico Martínez Montes**
Jefe del Departamento de Bioquímica.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández**
Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Enrique Hong Chong**
Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV.
- Dra. Virginia Inclán Rubio**
Profesora del Departamento de Fisiología.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Rubén Argüero Sánchez**
Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. María Isabel García Peláez**
Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos**
Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. E. Mahuina Campos Castolo**
Profesora del Departamento de Informática Biomédica.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dr. Jesús Benítez Granados**
Profesor del Departamento de Embriología y Genética.
Facultad de Medicina, UNAM.
- Dra. Diana Barrera Oviedo**
Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Karla Duarte Pérez**
Anestesia y Dolor.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Claudia Gómez Acevedo**
Farmacología Conductual.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Ruth Jaimez Melgoza**
Estrógenos y Hemostasia.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Cristina Lemini Guzmán**
Farmacología Endocrina.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Aurora de la Peña Díaz**
Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Susana Tera Ponce**
Farmacocinética.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dra. Rosa Ventura Martínez**
Dolor y Plantas Medicinales.
Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Domingo F. Aguilar Medina**
Coordinador de Enseñanza.
Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda**
Farmacocinética y Toxicología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Enrique Gómez Morales**
Hematología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Alejandro Jiménez Orozco**
Farmacología Celular.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Arturo Juárez Flores**
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Gil A. Magos Guerrero**
Fitofarmacología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Juan A. Molina Guarneros**
Farmacoepidemiología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Luis M. Montaña Ramírez**
Farmacología del Asma.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Jesús E. Morales Ríos**
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz**
Cardiología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Joel Nava Rangel**
Medicina del Deporte.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. José de Jesús Rivera Sánchez**
Medicina Interna y Geriátrica.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. J. Alfredo Saldívar González**
Neurofarmacología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Víctor Torres Flores**
Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Marco A. Velasco Velázquez**
Farmacología Molecular.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Félix Vicuña de Anda**
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

Apoyo editorial

Ingrid Amalinalli Ortiz Reyes
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de Subzona con UMF 26°, CSL. Baja California Sur.

Sofía Dolores Guzmán Ballesteros
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Janis Jacqueline Serrano Ortega
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Guillermo Antonio Zuñiga Aquino
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de Xoco.

Mariana Escobar Pacheco
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de México.

PONG DISEÑO Y COMUNICACIÓN
Diseño editorial y maquetación.

Angela Nikoll Castañeda Rosas
Estudiante de 8° semestre (4° año) de la Licenciatura de Médico Cirujano.
Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.

Héctor Daniel Ávila López
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de Zona No. 11 Nuevo Laredo, Tamaulipas.

Raziel Eunice Moreno Ortega
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM.
Departamento de Farmacología.



DIRECCIÓN

Facultad de Medicina, Edificio "D", primer piso,
Ciudad Universitaria, C.P. 04510, CDMX

TELÉFONOS

55 5623-2167
55 5616-1489