



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

TESIS PARA OPTAR POR TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

“ANÁLISIS IN VITRO DE LA DOSIFICACIÓN INDIVIDUAL Y SIMULTÁNEA DEL DICLOFENACO SÓDICO Y DEXAMETASONA FOSFATO PARA LA PROPUESTA DEL DISEÑO DE UNA RUTA DE REGULACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL EXTRAVASCULAR DE ESTOS FÁRMACOS”

**ESTUDIANTE:
PAOLA NIÑO GALLEGO**

**TUTOR:
ADAM AMEY WILLIAMS**

SAN JOSÉ, ABRIL, 2019

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	17
Planteamiento del problema.....	17
Objetivos	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos.....	19
Justificación	20
Antecedentes	22
Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. Ibuprofeno.....	22
Eficacia analgésica de diclofenaco vs metilprednisolona.	23
Efecto de dexametasona y diclofenaco administrados conjuntamente.....	24
Historia de Glucocorticoides.	25
Adulterantes en productos Herbolarios.	27
Utilización de la combinación de dexametasona con diclofenaco vía intramuscular.....	28
Conocimiento y uso concomitante del diclofenaco y de la dexametasona.	30
Ciencias Médicas	33
Historia de la Farmacia	35
Modelo mono compartimental	37
Acumulación de la droga	38
Datos en Plasma.....	38
Proceso de transportación de las drogas	39
Difusión de los fármacos	41
Vías de administración que implican absorción	41
Morfología y significación de las curvas de niveles plasmáticos	42
Proceso de eliminación.....	44
Cinética tras una dosis extravascular	47
Inflamación, dolor y fiebre	47
Corticoesteroides	51
Dexametasona Fosfato	57
Antiinflamatorio no esteroideo (AINEs)	59
Diclofenaco sódico	63
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	65
Técnicas e instrumentos utilizados	65

Análisis in vitro de laboratorio.....	65
Materiales utilizados	66
Equipo	66
Procedimiento ejecutado.....	66
Disolución Madre de Dexametasona Fosfato.....	66
Disolución Madre de Diclofenaco Sódico.	66
Determinación de longitud de onda para la Dexametasona Fosfato.....	67
Determinación de longitud de onda para el Diclofenaco Sódico.....	67
Primera prueba: Obtención de la Curva de Calibración para la Dexametasona Fosfato	67
Segunda prueba: Obtención de la Curva de Calibración para la Diclofenaco Sódico.....	68
Ensamblaje del equipo de simulación.....	69
Segunda Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Diclofenaco Sódico de forma individual.....	69
Tercera Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Dexametasona Fosfato de forma individual	70
Cuarta Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Diclofenaco Sódico, Dexametasona Fosfato de forma simultánea	71
Hojas de cálculo Microsoft Excel 2018	72
Implementación de grupo de opinión de farmacéuticos	72
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	74
Resultados y discusión de pruebas de laboratorio de análisis in vitro	74
Hallazgos relacionados con la administración concomitante y por separado del diclofenaco sódico y dexametasona fosfato a nivel químico.....	74
Primeros Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con el Alin.....	77
Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico	82
Segundos Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con el Alin.....	88
Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico	94
Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Voltarén	105
Segundos Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con el Alin.....	107
Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Voltarén.....	113
Primeros Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con el Alin	116
Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Berifen	121

Segundos Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con el Alin	123
Tabla 43. Parámetros Farmacocinéticos del Berifen Administrado de Forma Individual, Primer Análisis	126
Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Berifen	129
Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico	132
Primeros Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Genérico.....	138
Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico	141
Segundos Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico	146
Primeros Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con el Dexametasona Fosfato Genérico	149
Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinada con el Voltarén.....	152
Segundos Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico.....	154
Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrada Individual y Combinada con el Voltarén.....	157
Primeros Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico	160
Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Berifen	163
Segundos Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico	166
Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrada Individual y Combinada con el Berifen	169
Principales hallazgos en relación con la percepción de los farmacéuticos y la cultura médica sobre la administración de diclofenaco sódico y dexametasona fosfato simultánea y por separado.....	172
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	176
Conclusiones	176
Recomendaciones	177

Tablas

Tabla 1. Los datos de plasma y orina se obtuvieron después de una dosis intravenosa de 100 mg en bolo.....	39
Tabla 2. Patrones de Biotransformación de Fármacos Representativos	46
Tabla 3. Índices Normales de Producción Diaria y Concentraciones Circulantes de los Corticoesteroides Predominantes	52
Tabla 4. Efectos de los Glucocorticoides en los Componentes de las Respuestas Inflamatoria/Inmunitaria	56
Tabla 6. Curva de Calibración para el Análisis del Diclofenaco Sódico	75
Tabla 7. Curva de Calibración para el Análisis de la Dexametasona Fosfato	75
Tabla 8. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis.....	77
Tabla 9. Parámetros Farmacocinéticos del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado de Forma Individual, Primer Análisis	79
Tabla 10. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Primer Análisis	80
Tabla 11. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con Alin, Primer Análisis	82
Tabla 12. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Individual, Primer Análisis	82
Tabla 13. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual, Primer Análisis	85
Tabla 14. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Diclofenaco Sódico genérico, Primer Análisis.....	85
Tabla 15. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis.....	88
Tabla 16. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	89
Tabla 17. Parámetros Farmacocinéticos del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis	91

Tabla 18. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Segundo Análisis.....	91
Tabla 19. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con Alin, Segundo Análisis	94
Tabla 20. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin, Segundo Análisis.....	94
Tabla 21. Parámetros Farmacocinéticos del Alin Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis.....	96
Tabla 22. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis.....	97
Tabla 23. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	99
Tabla 24. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Primer Análisis.....	100
Tabla 25. Parámetros Farmacocinéticos del Voltarén Administrado de Forma Individual, Primer Análisis.....	102
Tabla 26. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén Combinada con Alin, Primer Análisis.....	102
Tabla 27. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Administrado Individual y Combinado con Alin, Primer Análisis.....	104
Tabla 28. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinada con Voltarén, Primer Análisis	105
Tabla 29. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Voltarén, Primer Análisis.....	107
Tabla 30. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Segundo Análisis.....	108
Tabla 31. Parámetros Farmacocinéticos del Voltarén Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis.....	110
Tabla 32. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Alin, Segundo Análisis	110

Tabla 33. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Administrado Individual y Combinado con Alin, Segundo Análisis.....	113
Tabla 34. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Voltarén, Segundo Análisis	113
Tabla 35. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinada con Voltarén, Segundo Análisis ..	115
Tabla 36. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Primer Análisis	116
Tabla 37. Parámetros Farmacocinéticos del Berifen Administrado de Forma Individual, Primer Análisis.....	118
Tabla 38. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Alin, Primer Análisis	119
Tabla 39. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinada con Alin, Primer Análisis	120
Tabla 40. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Berifen, Primer Análisis	121
Tabla 41. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinada con Berifen, Primer Análisis	123
Tabla 42. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Segundo Análisis.....	124
Tabla 43. Parámetros Farmacocinéticos del Berifen Administrado de Forma Individual, Primer Análisis.....	126
Tabla 44. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Alin, Segundo Análisis	126
Tabla 45. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinada con Alin, Segundo Análisis	129
Tabla 46. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Berifen, Segundo Análisis	129
Tabla 47. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinado con Berifen, Segundo Análisis	132
Tabla 48. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis.....	133
Tabla 49. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico de Forma Individual, Primer Análisis	135

Tabla 50. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis	135
Tabla 51. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis.....	138
Tabla 52. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Fosfato Genérico combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	139
Tabla 53. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Combinada con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis.....	140
Tabla 54. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis.....	141
Tabla 55. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico de Forma Individual, Segundo Análisis.....	143
Tabla 56. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	144
Tabla 57.Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	146
Tabla 58. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Fosfato Genérico combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	146
Tabla 59. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis.....	148
Tabla 60. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	149
Tabla 61. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	151
Tabla 62. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis	152

Tabla 63. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis	154
Tabla 64. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	155
Tabla 65. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	157
Tabla 66. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis	158
Tabla 67. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis	159
Tabla 68. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	160
Tabla 69. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	163
Tabla 70. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis	163
Tabla 71. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis	165
Tabla 72. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	166
Tabla 73. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	169
Tabla 74. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis	169
Tabla 75. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis	171

Figuras

Figura 1. Movimiento Paracelular de la Droga	40
Figura 2. Representación gráfica de una curva de niveles plasmáticos de un fármaco de características mono-compartimentales luego de una administración de primer orden.....	44
Figura 3. Receptores de Prostanoides y sus Principales Vías de Señalización	49
Figura 4. Mecanismo Intracelular de Acción del Receptor Glucocorticoide	54
Figura 5. Clasificación de los Antiinflamatorios no Esteroides Según su Similitud Química (grupo A), Selectividad para la Isoforma de la Ciclooxygenasa (COX) (grupo B) y Semivida Plasmática (grupo C)	60
Figura 6. Bases estructurales de la inhibición selectiva de la ciclooxygenasa-2 (COX-2).....	62
Figura 7. Curva de Calibración del Diclofenaco Sódico.....	76
Figura 8. Curva de Calibración de Dexametasona Fosfato	76
Figura 9. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis.....	78
Figura 10. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Primer Análisis ...	81
Figura 11. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida luego de la Administración Parenteral Extravasal Individual del Alin, Primer Análisis	84
Figura 12. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis...	87
Figura 13. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	90
Figura 14. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Alin, Segundo Análisis	93
Figura 15. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin, Segundo Análisis.....	96
Figura 16. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	98

Figura 17. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Primer Análisis.....	101
Figura 18. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Voltarén, Primer Análisis.....	104
Figura 19. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Voltarén, Primer Análisis	106
Figura 20. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Segundo Análisis.....	109
Figura 21. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Alin, Segundo Análisis	112
Figura 22. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Voltarén, Segundo Análisis	115
Figura 23. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Primer Análisis.....	117
Figura 24. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen Combinado con Alin, Primer Análisis	120
Figura 25. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Berifen, Primer Análisis	122
Figura 26. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Segundo Análisis.....	125
Figura 27. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen Combinado con Alin, Segundo Análisis	128
Figura 28. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Berifen, Segundo Análisis	131
Figura 29. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de la Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis.....	134
Figura 30. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis	137

Figura 31. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	140
Figura 32. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis.....	142
Figura 33. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis	145
Figura 34. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis	148
Figura 35. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis.....	151
Figura 36. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis.....	153
Figura 37. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis.....	156
Figura 38. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis.....	159
Figura 39. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis	162
Figura 40. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis	165

Figura 41. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis.....	168
Figura 42. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis	171

Dedicatoria

Primordialmente quiero dedicar este trabajo de tesis a Dios Padre Celestial, que me ha permitido culminar con éxito todo este proceso, desde la primera materia hasta este trabajo final. A mi madre Amanda Gallego que ha sido mi apoyo incondicional durante estos años de estudio, a mis sobrinos Matías, María Paula y Luciana que son unas luces en mi vida, a mis hermanos Mauricio y en especial a mi hermano menor Álvaro José, se que tengo la certeza que, así como yo pude culminar esta hermosa carrera y salir avante con este logro, tengo la seguridad de que tu podrás lograr lo que te propongas.

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi Dios Padre por darme salud y la oportunidad de estudiar y culminar mi carrera con éxito. Un agradecimiento muy especial a Don Ángel Marín por haber sido mi ángel durante todo este proceso de estudio, por creer en mi y darme la oportunidad de estudiar esta bella carrera; a mi madre Amanda por estar ahí en mis largas noches de estudio y darme animo; a mis tías Belsy, Gloria y Luz Marina porque desde lejos me brindaron su apoyo durante la carrera. A mi amiga Laurita gracias por ayudarme tanto siempre y por estar cuando te he necesitado, a mi amigo Polanco por animarme cada vez que quería desistir, a mis bellas compañeras Lizeth, Valeska, Josselyn, Yaki y Vero por todos esos días de estudio juntas y apoyo entre todas.

Agradezco profundamente a mi profesor y tutor Adam Amey, por su dedicación durante toda la carrera y enseñanzas, pero en especial por creer en este proyecto y ayudarlo hacer realidad.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En la industria farmacéutica, y específicamente en las farmacias comunitarias, se hace común la práctica diaria de la aplicación de fármacos vía intramuscular, a lo que popularmente se le llama “inyectar”; una de las causas más frecuentes en las farmacias y centros de salud en general es la consulta por un cuadro gripal, dolores musculares e inflamaciones, para lo cual muchos de los pacientes le solicitan ser “inyectados” al profesional de la salud, con el fin de aliviar más rápidamente sus patologías.

Para el tratamiento del dolor agudo e inflamación se han utilizado, como una de las opciones principales, los fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoesteroides, en sus diferentes formas farmacéuticas, donde las administraciones más comunes al paciente son por vía oral e intramuscular; además, se han manejado dosis únicas o simultáneas.

De los fármacos más utilizados para aliviar la sintomatología de cuadros gripales, dolores musculares fuertes e inflamación, son el diclofenaco sódico y la dexametasona fosfato, conocidos como “la parejita”. Estos dos fármacos se deben administrar por vía intramuscular, y de preferencia por separado en diferentes jeringas; sin embargo, no en todas las farmacias de comunidad y centros de salud se realiza la administración de estos fármacos de esa manera, sino que hacen la combinación de los dos medicamentos en una misma jeringa.

El diclofenaco sódico y la dexametasona fosfato, pertenecientes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoesteroides respectivamente, son los de mayor elección para administrar al paciente con dolor, inflamación y otras patologías, como los síntomas de un cuadro gripal. Cuando a un paciente se le administra un fármaco, lo que se espera de este es que haga su efecto en él para aliviar sus síntomas; los medicamentos en general y, dependiendo de su vía de administración, deben tener un comportamiento farmacocinético específico, para así poder llegar a ejercer su acción terapéutica; cuando por alguna razón este comportamiento es alterado, es posible minimizar o anular el efecto terapéutico del fármaco.

Este trabajo tiene el fin de conocer y estudiar el comportamiento de las concentraciones a través de una simulación in vitro de los niveles plasmáticos, y observar la afectación de otros valores farmacocinéticos que nos permiten también determinar la conducta del fármaco, como lo son la constante de eliminación (K_{el}), la constante de absorción (K_a), la concentración del fármaco en plasma a tiempo cero (C_p^0), la cantidad de fármaco a tiempo cero (A^0), el tiempo máximo (t_{max}) y el período de latencia; de una administración multidosis y dosis única extravasal de los fármacos dexametasona fosfato y diclofenaco sódico.

Las interrogantes son:

¿Cuáles son las implicaciones de una dosis única y una dosis simultánea en los niveles plasmáticos?

¿Cuáles son las diferencias en el efecto terapéutico según las modalidades de la administración?

Objetivos

Objetivo general

Aportar al debate farmacéutico sobre la dosificación individual y simultánea de Diclofenaco Sódico y Dexametasona fosfato para el diseño de una ruta de regulación en la administración extravasal parenteral de estos fármacos.

Objetivos específicos

- Valorar los efectos diferenciados entre la administración concomitante y por separado del diclofenaco sódico y de la dexametasona a nivel químico.
- Conocer la percepción de los farmacéuticos comunitarios sobre la administración de diclofenaco sódico y dexametasona simultánea y por separado.
- Relacionar los resultados de la simulación in vitro obtenidos en el laboratorio con la cultura médica de la administración simultánea del diclofenaco sódico y de la dexametasona fosfato.
- Determinar la necesidad de regulación a nivel de farmacias comunitarias sobre la administración del diclofenaco sódico y de la dexametasona fosfato.

Justificación

Dentro de la farmacología se entiende que una dosis se refiere a la cantidad de principio activo contenido en un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma, en función de la forma farmacéutica del fármaco, y también se puede decir que es la cantidad de fármaco efectiva. Además, podemos hablar del término “sobredosis”, que hace referencia a la toma por encima de la dosis máxima tolerada, y en algunos casos puede convertirse en una dosis letal.

Para la medicación de un paciente, los fármacos se pueden presentar en forma de multidosis o dosis única; se puede conceptualizar la multidosis como la administración de dos o más fármacos juntos. Por lo general, la multidosis es más habitual a nivel intrahospitalario, cuando se trata de fármacos administrados por vía intravenosa; sin embargo, esta se puede aplicar por otras vías como la oral, tópica y extravasal.

A nivel de farmacia comunitaria, es muy común que los pacientes frecuenten la farmacia por virus de gripe o resfríos comunes, dolores agudos o crónicos e inflamaciones, patologías para la cual es muy frecuente la administración de fármacos por vía oral o intramuscular; como lo es el caso de la administración de dos fármacos de manera multidosis o por separado, que son la dexametasona fosfato y el diclofenaco sódico, para la disminución y alivio de los síntomas de las patologías mencionadas.

La parejita, como se conoce popularmente, que algunos pacientes solicitan para tratar sus resfriados, con la anuencia del farmacéutico, se puede administrar por separado en músculos diferentes o combinados en la misma jeringa. Esto es motivo de controversia, ya que algunos opinan que no es bueno administrarla combinada, pues esta puede precipitar y ser muy dolorosa a la hora de la aplicación, y otros están de acuerdo en administrarla en combinación, porque se dice que, por la formulación de cada una, estas no van a precipitar.

Para esta práctica en particular, la Caja Costarricense de Seguro Social planteó un protocolo para la aplicación de estos fármacos a los pacientes; se han realizado estudios de los fármacos en general, por separado, acerca de sus acciones terapéuticas, efectos secundarios, reacciones adversas, sus usos, entre otros; mas no obstante, no se encontraron estudios o artículos que hablen

de la aplicación combinada en una sola jeringa, por lo que no hay evidencia científica o analítica de algún posible cambio de las moléculas de alguno de los fármacos al combinarlos.

Por este motivo, se realizó un análisis in vitro en laboratorio para evaluar, además, si al administrarla combinada igualmente hay intervención en sus parámetros farmacocinéticos.

Antecedentes

Así como se dio la utilización de los corticosteroides, se ha desarrollado otra clase de medicamentos que permite la inhibición de la inflamación mediante otro mecanismo de acción, como lo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Además, son utilizados para el tratamiento del dolor crónico y agudo, existiendo muchos principios activos en este grupo, que le han permitido al paciente tener más opciones para su medicación.

Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. Ibuprofeno.

En Barcelona, en el 2004, se publicó un artículo titulado “Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido”, donde los autores exteriorizaron que se eligió una muestra de pacientes y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, y que se les administró, a uno de los grupos ibuprofeno, y al otro grupo diclofenaco; cabe destacar que toda la muestra había sido sometida a una extracción del tercer molar.

Los resultados arrojados por este estudio fueron:

Un total de 81 pacientes (87.1%) fueron incluidos en el estudio. Los valores fueron similares en las primeras 48 horas postoperatorias, pero a partir del tercer día existió una tendencia del grupo diclofenaco a mostrar valores de dolor superiores, aunque sin llegar a existir diferencias estadísticamente significativas. Esta tendencia a presentar mayor dolor durante el periodo postoperatorio en el grupo diclofenaco también se vio reflejada en el requerimiento del analgésico de rescate y en el número de comprimidos empleados. (Esteller Martínez, Vicenç et al. 2004).

En el lapso en que el paciente se encuentra en postoperatorio es muy frecuente que aparezcan varios síntomas, consecuencias del procedimiento al que fue sometido; dentro de los síntomas experimentados están dolor, inflamación y traumatismos. El tratamiento de primera elección, en estos casos, es el de los fármacos, pertenecientes a los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, y en ocasiones se han utilizado para lograr un mayor efecto en combinación con otros fármacos como corticoesteroides, opioides y antibióticos.

En el grupo de los corticoesteroides y en el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, conocidos como AINEs, su uso farmacoterapéutico se ha centralizado en dolor e inflamación en general; sin embargo, en la práctica médica odontológica se ha observado una tendencia de ser recetados después de algún procedimiento como extracción de molares, dientes, cirugías maxilofaciales, entre otros.

Eficacia analgésica de diclofenaco vs metilprednisolona.

Para el 2005, Carmen López Carriches, José María Martínez-González y Manuel Donado Rodríguez publicaron un manifiesto titulado “Eficacia analgésica de diclofenaco versus metilprednisolona en el control del dolor postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior”, donde los autores hacían referencia a un estudio comparativo del uso de estos dos fármacos en el dolor postoperatorio; se usó una muestra aleatoria de 73 pacientes que se habían sometido al procedimiento quirúrgico anteriormente mencionado, se dividieron en dos grupos: a uno de los grupos se les administró diclofenaco y al otro metilprednisolona; se realizó el respectivo control del dolor en una hora y, posteriormente, a las 8, 24 y 72 horas.

Dentro de los resultados que obtuvieron estos autores: “En el dolor reflejado por los pacientes en la escala visual analógica no hubo diferencias de conjunto entre los dos grupos (aunque sí las hubo en ciertos momentos). Tampoco hubo diferencias en el número de analgésicos de rescate consumidos”, y llegaron a las siguientes conclusiones: “La reducción del dolor que se

consigue con el corticoide no es significativa por lo que no está justificado su uso rutinario.” (López Carriches, Carmen, Martínez-González, José María, Donado Rodríguez, Manuel, 2005).

Cuando se habla del dolor agudo, un ejemplo muy común es el dolor que se manifiesta posterior a una extracción molar o dental; es por eso que en los estudios de fármacos del grupo de los analgésicos se han usado grupos con estas características, para evaluar la eficacia de los medicamentos. Aparte de los analgésicos, se han realizado investigaciones acerca de otros grupos de fármacos para tratar el dolor agudo subsecuente a la cirugía dental.

Los más ampliamente utilizados son los AINES, que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, reduciendo así su actividad sensibilizadora sobre terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica (6). Entre ellos ha demostrado su eficacia en diversos estudios el diclofenaco (7,8). También se han publicado múltiples trabajos sobre el tratamiento con diversos corticosteroides (9-11), aunque su uso sigue suscitando algo de controversia por sus posibles efectos colaterales: Hay un riesgo potencial de complicaciones inducidas por el uso de estos fármacos como la supresión adrenal o un retraso en la cicatrización e incluso la aparición de infección (12). (López Carriches, C. et al. 2005).

La familia de los Corticosteroides corresponde a un grupo de medicamentos que poseen importantes propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas; es por eso que conservan gran trascendencia en el tratamiento actual de muchas patologías; así mismo, el grupo de medicamentos, como los denominados AINEs, se han utilizado por muchos años como tratamiento para el dolor agudo y crónico.

Efecto de dexametasona y diclofenaco administrados conjuntamente.

En el 2005, Babatunde, Olamide, Bamgbose y colaboradores publicaron un artículo denominado “Efectos de dexametasona y diclofenaco potasio administrados conjuntamente en el

dolor, hinchazón y traumatismo después de la cirugía del tercer molar”, donde el objetivo del estudio fue comparar el efecto de la administración conjunta de dexametasona y diclofenaco potásico (diclofenaco K) con diclofenaco K solo en el dolor postoperatorio, la hinchazón y el trismo después de la extirpación quirúrgica de terceros molares, donde expusieron las aparentes interacciones entre los mecanismos de acción del antiinflamatorio no esteroideo medicamentoso (AINEs) y esteroides; sugirieron que la coterapia podía proporcionar beneficios, alivio inflamatorio y del dolor en ausencia de efectos secundarios.

Los resultados que obtuvieron en el estudio fueron que la administración conjunta de dexametasona y diclofenaco K fue significativamente superior a diclofenaco, solo para el alivio del dolor e hinchazón facial hasta el postoperatorio de 48 horas. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa para el alivio del trismo entre los dos medicamentos protocolos.

Los autores concluyeron que este estudio ilustra los efectos potenciados de la dexametasona administrada conjuntamente con diclofenaco K en el dolor e inflamación postoperatorios a corto plazo, en comparación con el diclofenaco potásico solo en la cirugía del tercer molar.

Historia de Glucocorticoides.

En años posteriores se realizaron más investigaciones, que permitieron aislar los dos radicales de la cortisona; además, se encontró una fuente externa para la obtención de una molécula semisintética similar a la cortisona, pero más efectiva y económica. Como consecuencia de las investigaciones realizadas en la glándula suprarrenal, tanto de su estructura como efectos biológicos, les fue otorgado el premio Nobel en Medicina a los doctores Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein y Philip Showalter Hench en el año 1950. (Martínez Cordero, H., Montenegro González, P., Félix Restrepo, J. et al. 2010).

En este artículo, los ensayistas hacen una revisión bibliográfica de la historia de los glucocorticoides:

En este artículo hacemos una completa revisión de la Historia de los corticoides desde Thomas Addison quien describió las características de la enfermedad que lleva su nombre, pasando por Edward Kendall quien fue el primero en sintetizar el compuesto E o cortisona, Philipe Hench y su grupo quienes hicieron la aplicación clínica de los glucocorticoides en una paciente con artritis reumatoide, hasta llegar a Meyer Hermann con los conceptos actuales sobre ciclo circadiano. Es una historia fascinante que nos permite conocer en detalle todos los pasos que llevaron al descubrimiento de los corticoides y su aplicación clínica en diferentes enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.” (Martínez Cordero, H. et al. 2010).

En las últimas décadas se han obtenido variados compuestos derivados de la cortisona, a través de la modificación de la estructura química, mediante la introducción de dobles enlaces, que tienen como resultado una disminución en la actividad mineralcorticoide. La cantidad de derivados sintéticos es muy amplia, como lo es también la vía de administración, generando así nuevos compuestos con propiedades farmacológicas más específicas y potentes con menores efectos adversos. Dentro de este grupo de derivados sintéticos es de gran relevancia la dexametasona, un corticosteroide sintético fluorado de gran potencia.

La Dexametasona posee acciones y efectos de un glucocorticoide potente que tiene alta penetración tisular; se debe destacar que su potencia es 30 veces mayor que la hidrocortisona, un corticosteroide de acción corta, más que todo para uso a nivel tópico; la dexametasona, además, carece por completo de acciones mineralocorticoides, permitiendo obtener los beneficios de un tratamiento corticosteroide sin presentar retención de agua y sodio. Es por esto por lo que este fármaco se ha utilizado en el campo de la salud contra el dolor agudo y crónico en algunas ocasiones, ya que es un poderoso antiinflamatorio; como terapia coadyuvante se prescribe en conjunto con AINEs, con el fin de potencializar el efecto sobre el dolor y la inflamación.

Adulterantes en productos Herbolarios.

Para el 2013 salió a la luz un apartado científico, acerca de un producto herbolario registrado como de origen natural en el mercado, donde los escritores expusieron el estudio al cual fue sometido dicho producto, en el que el objetivo fue confirmar la presencia de la dexametasona y el diclofenaco como adulterantes. En este estudio los autores usaron el método analítico de cromatografía de líquidos de alta presión para obtener la confirmación de la presencia de los fármacos. Como conclusiones obtuvieron: “Se confirmó la presencia de dexametasona y diclofenaco en muestras de un producto comercializado como “100% natural” obtenidas de diferentes pacientes o médicos en el periodo enero a diciembre de 2011.” (Garza Ocañas, Lourdes, Badillo Castañeda, Christian Tadeo, Montoya Eguía, Sandra Lucía et al., 2013).

La tendencia en el mercado del uso de productos de origen natural cada vez más va en aumento, ya que los pacientes y consumidores en general están buscando nuevas opciones que no sean nocivas para el organismo como tal y para el medio ambiente. Sin embargo, cabe destacar que, aunque el producto o suplemento alimenticio sea de origen natural, no significa que no vaya a producir algún efecto adverso en el paciente; así mismo, no se puede asegurar que dichos productos sean 100% de origen natural, o en algunos casos que puedan provocar alguna interacción con otros fármacos alopáticos que el paciente este consumiendo. Los productos naturales en su mayoría no son sometidos a pruebas rigurosas, como los alopáticos, para asegurarse que no haya presencia de algún adulterante.

La Food and Drug Administration (FDA) ha identificado una gran variedad de compuestos no declarados con actividad farmacológica en más de 140 productos, en su mayoría comercializados bajo denominaciones de naturales o suplementos alimenticios. Un estudio realizado en Taiwán encontró 24% de adulteraciones con compuestos con actividad farmacológica en una muestra de 2 609 productos de medicina tradicional china. (Garza

Ocañas Lourdes, Badillo Castañeda Christian Tadeo, Montoya Eguía Sandra Lucía, et al. 2013).

En la práctica diaria, de farmacia intrahospitalaria y comunitaria, es muy común administrarles a los pacientes dosis únicas y multidosis de diferentes fármacos para el tratamiento de patologías; dentro de las consultas más frecuentes en farmacia de comunidad tenemos síntomas de resfriado común, gripe, dolor e inflamación; lo que lleva al profesional de la salud a cuestionar al paciente en cuanto a su sintomatología y recomendarle un fármaco o varios fármacos que puedan aliviar; la vía de administración de los fármacos va a depender del paciente y de la intensidad que presente. Para los síndromes antes mencionados es de primera elección optar por los grupos antiinflamatorios y analgésicos, como los corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Utilización de la combinación de dexametasona con diclofenaco vía intramuscular.

El uso de la dexametasona y el diclofenaco es casi a diario en las farmacias comunitarias y a nivel intrahospitalario; la mayoría de las veces es el mismo paciente quien solicita al farmacéutico que se le administre esta combinación, ya sea para el alivio de los síntomas de la gripe o de dolor e inflamación. El uso concomitante y la combinación de estos fármacos en muchas ocasiones se emplea de manera incorrecta, donde se podría pensar que esta situación se da muchas veces por la falta de discernimiento del paciente, y también la falta de comunicación entre el paciente y el farmacéutico.

Para el 2005 en Costa Rica, se realizó un estudio de tesis denominado “Estudio de utilización de la combinación de dexametasona con diclofenaco vía intramuscular, en pacientes que visitan las farmacias comunitarias del cantón central de Heredia y de sus respectivos regentes farmacéuticos, en el periodo comprendido entre enero y abril del año 2005”, en el cual la autora tenía como objetivo principal investigar la forma en que se utilizaba y administraba el diclofenaco

sódico y la dexametasona por vía intramuscular, a nivel de las farmacias comunitarias en la provincia de Heredia; esta tesis fue realizada por medio de encuestas, tanto a pacientes como a regentes de las farmacias; además, la tesista hizo énfasis en la importancia de la misma, ya que estos medicamentos son de venta libre, por lo que no requieren de receta médica para su administración. (Marín Salas, Marilyn, 2005).

Las conclusiones más relevantes de este estudio fueron las siguientes:

Dolores musculares y articulares durante la gripe, dolores musculares de origen traumático, migraña, sacro lumbalgia, inflamación de partes blandas sin infección asociada, artritis reumatoide, ciatalgia, osteoartritis, fibromialgia, cefalea tensional, dolor post-operatorio, fiebre por infección de diversa etiología, inflamación de partes blandas con infección asociada y artritis séptica, son respectivamente, las patologías en las que los regentes del estudio utilizan la combinación de dexametasona con diclofenaco.

De modo relevante, se puede observar que los farmacéuticos del cantón central de Heredia dan un mal uso de la combinación de dexametasona con diclofenaco, siendo el 66 % de la muestra analizada, le sigue un 25% de los regentes, los cuales la utilizan regularmente y solamente un 9% da un buen uso de la combinación de estos fármacos. (Marín Salas, M., 2005).

Por otro lado, otra conclusión importante a la que llevó este trabajo fue:

El principal motivo por el cual los farmacéuticos utilizan la asociación de dexametasona con diclofenaco es porque los pacientes que visitan sus farmacias la solicitan, ya que un 87,50-% de los regentes encuestados así lo indicó. El segundo motivo mayormente indicado se coloca con un 62,50%, en el que se destaca que los pacientes traen recetas donde se prescribe dicha combinación, y

El grado de conocimiento de los farmacéuticos entrevistados acerca de los efectos secundarios que se pueden presentar al utilizar de forma conjunta la dexametasona con el diclofenaco, se divide de la siguiente manera: el 53% se ubica en la categoría de mal conocimiento, el 28% conoce de forma regular los posibles efectos no deseados y el 19% se coloca dentro de los farmacéuticos que tienen un buen conocimiento de estos. (Marín Salas, M., 2005).

Conocimiento y uso concomitante del diclofenaco y de la dexametasona.

En Latinoamérica, el uso conjunto de los corticoesteroides con AINEs es regular, pero a pesar de ello aún existen enigmas acerca del tema y si los profesionales en salud, como médicos y farmacéuticos y, por ende, los usuarios denominados “pacientes”, tengan el conocimiento suficiente del uso análogo de la dexametasona y del diclofenaco vía parenteral. En Costa Rica, para el 2016, se realizó una tesis acerca de este tema: “Determinación del conocimiento del usuario y el regente farmacéutico sobre el uso concomitante de diclofenaco y dexametasona vía intramuscular en el tratamiento de la sintomatología de la gripe, en farmacias del cantón central de Alajuela en el período comprendido entre julio y agosto del 2016”.

La autora plasma, como objetivo de su investigación:

Determinar el grado de conocimiento que posee el farmacéutico y el usuario sobre el uso concomitante de diclofenaco y dexametasona, vía intramuscular utilizada para el alivio de los síntomas de la gripe en el cantón central de Alajuela durante el periodo comprendido entre julio y agosto del 2016.

La importancia del trabajo radica en educar a la población para frenar el uso descontrolado de la combinación, la cual no cuenta con ningún estudio que justifique su uso conjunto. Para lograr lo anterior se debe evaluar el conocimiento del farmacéutico que regenta las farmacias del cantón central de Alajuela sobre el tema en estudio, al conocer las debilidades y fortalezas del profesional sobre el tema. Se puede plantear una estrategia para tratar de solucionar la problemática. (Zúñiga Carvajal, Ana Belén, 2016).

Los profesionales en Ciencias de la Salud, en especial los farmacéuticos, quienes son expertos en fármacos, deben tener muy claro el uso racional, adecuado y asertivo de estos medicamentos separados y juntos. Como se ha mencionado en otros estudios, los fármacos del grupo de AINEs y corticoesteroides se manejan para patologías como dolor e inflamación; no obstante, en Costa Rica, por vía intramuscular se han utilizado para tratar los síntomas de la gripe y resfriado común, no existiendo un estudio científico hasta el momento que respalde el uso de dichos medicamentos para este fin.

El uso concomitante de la dexametasona y del diclofenaco sódico en las farmacias comunitarias en Costa Rica es muy común, ya sea que el paciente que llega a ahí por un cuadro gripal, dolor o inflamación se lo solicita al regente farmacéutico, o su médico de cabecera se lo ha recetado, o el mismo regente se lo recomiende en el momento de la atención farmacéutica; lo más importante, de la recomendación de estos dos fármacos, es seguir una buena práctica de administración de los mismos. Es por eso que para el 2016 en Costa Rica se realizó una tesis denominada “Abordaje del uso y conocimiento del farmacéutico en la administración concomitante de diclofenaco y dexametasona vía intramuscular para aliviar los síntomas de la gripe, en pacientes que acuden a farmacias de la provincia de Cartago, en junio del 2014.”

En este análisis la autora expresa su objetivo:

...este trabajo de investigación trata sobre el uso y conocimiento de la combinación de diclofenaco y dexametasona por vía intramuscular para el alivio de los síntomas de la gripe por parte de los farmacéuticos de la provincia de Cartago en el mes de junio del 2014. (Masís Arrieta, D., 2016).

Además, también hizo énfasis en la importancia de esta investigación para la práctica farmacéutica diaria:

La importancia del trabajo radica actualmente en que esta combinación es muy utilizada tanto por parte de los farmacéuticos como por los pacientes, pero de forma inadecuada, se volvió popular para tratar los síntomas de la gripe, sin que haya un estudio que apruebe ser indicada en esta sintomatología; y todo por el incorrecto conocimiento de los farmacéuticos y las ideas erróneas que construyen los pacientes sobre estos fármacos. (Masís Arrieta, D., 2016).

Las conclusiones más relevantes de este estudio fueron: “El motivo principal por el que los pacientes solicitan al farmacéutico la administración de la combinación de diclofenaco y dexametasona siendo un 68% es por solicitud de los pacientes.”, “El 86% de los farmacéuticos encuestados inyectan en un glúteo un fármaco y en otro glúteo el otro fármaco y el 14% de ellos lo administra en una sola jeringa ambos fármacos.”, “El 39% de los farmacéuticos encuestados siendo la mayoría, recomiendan la utilización de la combinación de diclofenaco y dexametasona para el alivio de los síntomas de la gripe por tres días.”, y

La manera recomendada por más de la mitad de los farmacéuticos siendo el 52%, para disminuir el uso de esta combinación para el alivio de los síntomas de la gripe, es informando al paciente sobre los efectos adversos que provoca el uso de esta combinación de fármacos. (Masís Arrieta, D., 2016).

Este tipo de estudios o tesis son importantes para tener un parámetro del conocimiento textual y práctico que tienen los profesionales de Ciencias de Salud y los farmacéuticos de la administración en conjunto, del diclofenaco sódico y la dexametasona, para así poder generar una buena regulación a la hora de aplicar y recomendar al pacientes estos fármacos; además de la responsabilidad que tiene el regente de informarle al paciente cómo es la manera correcta de administrar estos fármacos vía intramuscular, y explicarle los posibles efectos secundarios que se podrían presentar.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Ciencias Médicas

Las Ciencias Médicas han sido por muchos años una práctica común en la humanidad, aunque su práctica ha sido distinta en las diferentes épocas; su objetivo siempre ha sido el mismo: curar a los pacientes de sus enfermedades y dolencias en general. La evolución de las Ciencias Médicas en todas sus áreas ha sido de gran importancia para la humanidad, y el desarrollo de nuevas tecnologías, medicamentos, tratamientos para la cura de los padecimientos son parte de la importancia de dicho progreso.

Es por eso que J. A. Gutiérrez-Fuentes, en el 2008, en su publicación, hace alusión a estas nuevas tendencias y conceptos:

Si bien la medicina se ha definido como el ‘arte y ciencia del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y el mantenimiento de la salud’, o también como ‘el arte de prevenir o curar la enfermedad’, para algunos la medicina moderna no es ni ‘el arte de algo’ ni ninguna ciencia, sino un agregado de artes y/o disciplinas. Es en este contexto que la educación médica debe tener muy bien definidos sus metas y procesos para lograr hacer de los estudiantes personas con la capacidad de practicar la medicina. Se trata de lograr que el aprendizaje no sea sólo una transmisión de hechos y contenidos, sino más bien un proceso activo a través del que, a la vez, se desarrollen destrezas y sensibilidades para toda la vida. (Gutiérrez, 2008).

Sin embargo, Alfredo de Micheli Serra y Raúl Izaguirre Ávila, en su divulgación llamada “Las Ciencias Médicas en México durante el siglo XIX”, realzan los conceptos básicos de las Ciencias Médicas desde los tiempos del Romanticismo, tales como: el movimiento del Romanticismo se caracterizó por una inclinación a la naturaleza y por prestar mayor atención al espíritu. Tiende a la contemplación; a lo inmensurable e infinito, más que a las mediciones exactas.

Prefiere sintetizar que analizar, tiende a la aventura, a la imaginación, a la fe, a la revaloración de la naturaleza como un todo. Para el romanticismo, en cada parte de la naturaleza existe una idea y cada parte de una idea puede explicar el todo. Realza lo cualitativo más que lo cuantitativo, lo dinámico más que lo estático, y se basa más en la intuición que en la razón. Este tipo de pensamiento influyó en las artes y en las ciencias, incluyendo la Medicina. (Micheli e Izaguirre, 2011).

Se puede mencionar que las aportaciones de la época del Romanticismo en el ámbito médico fueron muchas; algunas de ellas son: la aparición de la teoría celular y el reconocimiento de diferentes tipos de tejidos y células, incluyendo las de la sangre que originaron una visión estequiológica de la estructura corporal (que ve al cuerpo y los órganos como formados por células y tejidos de diversa naturaleza); la ubicación de la enfermedad en las alteraciones celulares y tisulares; la observación de la lesión microscópica como extensión de la lesión patológica macroscópica, identificada gracias al perfeccionamiento del microscopio mediante las lentes acromáticas, que terminaron con el problema de la aberración, y la aparición del arte de la interpretación de los signos y síntomas como expresión de los órganos y tejidos enfermos, que originó el estudio clínico de las enfermedades y la correlación con la alteración anatómica; este procedimiento para identificar enfermedades se ha denominado “correlación clínico-patológica” y se usa hasta la actualidad. (Micheli e Izaguirre, 2011).

Los dos autores, a pesar de las épocas descritas en sus manuscritos y aunque con un enfoque diferente para definir las Ciencias Médicas, comparten la visión de que es un arte; además, una disciplina que conlleva trabajo constante, desarrollo de la intuición de los profesionales que la practican y la investigación, para llegar a una hipótesis de la posible enfermedad que está padeciendo el paciente.

Historia de la Farmacia

Desde hace muchos siglos la práctica farmacéutica se ha desarrollado en la humanidad; no siempre fue realizada por un farmacéutico; hace siglos las personas delegadas para este ejercicio eran los llamados “chamanes”, quienes empíricamente sabían del funcionamiento del organismo humano y de las propiedades farmacológicas de las plantas, y tenían un gran desarrollo de la intuición para diagnosticar enfermedades, además de una gran agilidad para hacer preparaciones con las plantas naturales, lo que en la actualidad se llama en Farmacia “preparaciones magistrales”.

El autor Martínez, en 1950, expuso en su libro “La Historia de la Farmacia”, que esta existe en función del deseo del hombre por combatir las enfermedades y la necesidad de pasar del malestar causado por la enfermedad al bienestar propio del estado de salud. Todas las sociedades han padecido múltiples enfermedades, y han utilizado su ingenio y recursos disponibles para luchar contra ellas, logrando dotarse de medicamentos de los cuales originalmente no se disponía. En esta constante búsqueda contra la enfermedad, el hombre ha empleado todo tipo de materiales y recursos, en su afán por encontrar remedio a los problemas de salud que le aquejan; plantas, animales y minerales, además de otros recursos como la palabra, la oración, la confesión de la culpa, el encantamiento, la música, la danza, los sueños y la magia. (Martínez, 1950).

En este libro se hace un recuento de la práctica farmacéutica en diferentes épocas y lugares del mundo; se puede destacar que los primeros conceptos que relacionan enfermedad y medicamento los encontramos en Mesopotamia entre los años 4.000 y 539 a.C. a través de las sucesivas civilizaciones que poblaron la región del Tigris-Éufrates-Sumeria (4000-200 a.C.), Babilonia (2000-1350 a.C.) Asiria (1350-612 a.C.) y Caldea (612-539 a.C.). Los dioses de la Mesopotamia estaban capacitados tanto para el bien como para el mal, castigaban con la enfermedad a los pecadores, pero también los curaban; para ello se valían de los sacerdotes

curanderos. Los mesopotámicos creían que el hombre podía evitar la enfermedad llevando una vida recta, y adorando a los dioses apropiados. (Martínez, 1950).

Mientras, en el Antiguo Egipto se desarrolló una cultura propia sin influencias de otras sociedades, debido a las barreras naturales que lo rodeaban. En el mundo egipcio, como en el mesopotámico, los enfermos eran personas que, habiendo roto la armonía con el universo, desataban la furia de los dioses o espíritus; la terapia aplicada, en ese entonces, era mediante medios religiosos y mágicos a través de plegarias, conjuros y rituales. La medicina en Egipto la practicaban el sacerdote, el brujo y el médico, y la presencia de este último marcaba el desarrollo de un estadio empírico racional de la medicina, aunque aún mezclada con la religión y la magia. Los papiros son la referencia más importante de conocimiento de la medicina y farmacia egipcias, siendo el más relevante el Papiro de Ebers, el cual contiene una colección de recetas escritas hacia el 1500 a.C.: 811 prescripciones y más de 700 fármacos. (Martínez, 1950).

En el 2006, José González Núñez, en su libro “La Farmacia en la historia”, refiere que la historia de la Farmacia es una disciplina relativamente reciente: el primer libro que lleva tal nombre supone un estudio global sobre la materia y analiza la evolución de la misma a lo largo del tiempo. Se editó a mediados del siglo XIX, coincidiendo con la época en la que la Farmacología -la ciencia que prolonga el conocimiento de la Farmacia hasta las propiedades, acciones y efectos de los medicamentos- iniciaba su etapa científica. En la actualidad, se considera que la historia de la Farmacia es la historia del medicamento, de su diseño, elaboración y empleo, así como la de su comercio, y la de sus profesionales, entre quienes están no solamente los farmacéuticos en el sentido moderno del término, sino también sus antecesores, los boticarios y los médicos, que, hasta la alta Edad Media, en el Oriente islámico, y la Baja Edad Media, en el Occidente cristiano, fueron también farmacéuticos. (González, 2006).

También el autor hace mención al concepto que se tenía del profesional de la salud en general; expone que el médico, hasta bien entrada la Edad Media, es a un tiempo, médico, dietista,

farmacéutico y cirujano. La Medicina, como señala San Isidoro de Sevilla en sus “Etimologías”, es una segunda filosofía, ya que “por la filosofía se curan las almas y por las medicinas los cuerpos”, mientras que la curación de las enfermedades “puede hacerse siguiendo tres métodos: farmacia, que los latinos llaman médicos y farmacéuticos del Mundo Moderno”. Para entonces, el estudio del medicamento se articulaba en torno a tres grandes capítulos: materia médica, Farmacología y Farmacia, convertida esta ya desde el período medieval, tanto en el mundo árabe como en el Occidente latino, en una profesión independiente. (González, 2006).

Los dos autores antes citados, Martínez y González, coinciden en que las ciencias farmacéuticas han sido una práctica o profesión ejecutada desde hace muchos siglos, manifestando que en casi todas las culturas los ejecutores de la profesión eran sacerdotes, magos, brujos o el mismo jefe de la tribu, y que estos tuvieron una formación médica empírica; sin embargo, esto no impidió que fueran respetados y las personas creyeran en sus conocimientos acerca de los “fármacos” y el diagnóstico que daban al paciente.

Modelo mono compartimental

El método más corrientemente utilizado, para la caracterización farmacocinética de un medicamento, consiste en representar el organismo como un sistema de compartimentos, aun cuando, frecuentemente, estos compartimentos no tengan realidad anatómica o fisiológica manifiesta. El modelo monocompartimental, que es el modelo más sencillo, considera al organismo como una sola unidad homogénea. Este modelo es especialmente útil para el análisis farmacocinético de los datos de concentración en sangre, en plasma o suero y de excreción urinaria, de aquellos fármacos que después de su ingreso en la circulación sistémica se distribuyen con rapidez entre el plasma y otros fluidos y tejidos del organismo. Suponer que el organismo se comporta según un modelo monocompartimental no significa necesariamente que, en cualquier instante, exista la misma concentración de medicamento en todos los tejidos del organismo. Sin embargo, un modelo monocompartimental sí presume que cualquier cambio que ocurra en el

plasma refleja cuantitativamente cambios ocurridos en los niveles tisulares del medicamento. (Gibaldi, M. y Perrier, D., 2006).

Acumulación de la droga

Para calcular un régimen de dosis múltiple para un paciente o pacientes, los parámetros farmacocinéticos se obtienen primero a partir de la curva de tiempo del nivel plasmático, generada por estudios de fármacos de una dosis única. Con estos parámetros farmacocinéticos y el conocimiento del tamaño de la dosis y el intervalo de dosificación (t), la curva de tiempo del nivel plasmático completa o el nivel plasmático se pueden predecir en cualquier momento, después de comenzar el régimen de dosificación. Para el cálculo de regímenes de dosis múltiples, es necesario decidir si las dosis sucesivas de fármaco tendrán algún efecto sobre la dosis anterior. El principio de superposición supone que las dosis tempranas de fármaco no afectan la farmacocinética de dosis posteriores. Por lo tanto, los niveles en sangre después de la segunda, tercera o n -ésima dosis superpondrán o superpondrán el nivel en sangre alcanzado después de la $(n - 1)$ dosis. Además, el $AUC = (\int_0^\infty C_p dt)$ para la primera dosis es igual al estado estacionario entre dosis; es decir, $(\int_{t_1}^{t_2} C_p dt)$. (Shargel, L; Wu-Pong, S; Yu, A. 2012).

Datos en Plasma

Se ve que la concentración plasmática disminuye progresivamente con el tiempo, pero solo después de que los datos se representan de forma semilogarítmica, cuando todavía se ve una disminución polifásica, ¿hay evidencia clara de cinética de distribución? Inicialmente, la concentración cae rápidamente hasta después de aproximadamente 2 horas, cuando se ha logrado la distribución, después de lo cual cae, monoexponencialmente, la fase terminal. Solo entonces se puede determinar fácilmente la vida media de eliminación y la constante de velocidad asociada. La vida media es tomada como el tiempo para que la concentración se reduzca a la mitad. El

aclaramiento se determina dividiendo la dosis por el AUC. Por último, para este medicamento se puede estar seguro de que se ha eliminado poco antes de alcanzar el equilibrio de distribución. (Rowland, M., y Tozer, T. 2011).

Tabla 1. Los datos de plasma y orina se obtuvieron después de una dosis intravenosa de 100 mg en bolo

Observation		Urine Data			Treatment of Data		
Plasma Data							
Time (hr)	Concentration (mg/L)	Time interval of collection (hr)	Volume of urine (mL)	Concentration of unchanged drug ($\mu\text{g/ml}$)	AUC within interval (mg-hr/L)	Amount excreted within interval (mg)	Cumulative amount excreted (A_e , mg)
0.25	3.0						
0.5	2.8						
0.75	2.4						
1	2.2						
1.5	2.0						
2	1.8						
4	1.4						
6	1.2						
8	1.1						
12	0.9	0–12	907	13.3	17.4	12.06	12.06
24	0.55	12–24	950	7.05	8.7	6.70	18.76
30	0.45						
36	0.36	24–36	1232	3.35	5.43	4.13	22.89
48	0.23	36–48	784	3.32	3.54	2.60	25.49
60	0.15						
72	0.10	48–72	1430	1.91	3.78	2.73	28.22

Nota: Rowland, M. y Tozer, T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts Applications, 4ta. edición (2011).

Proceso de transportación de las drogas

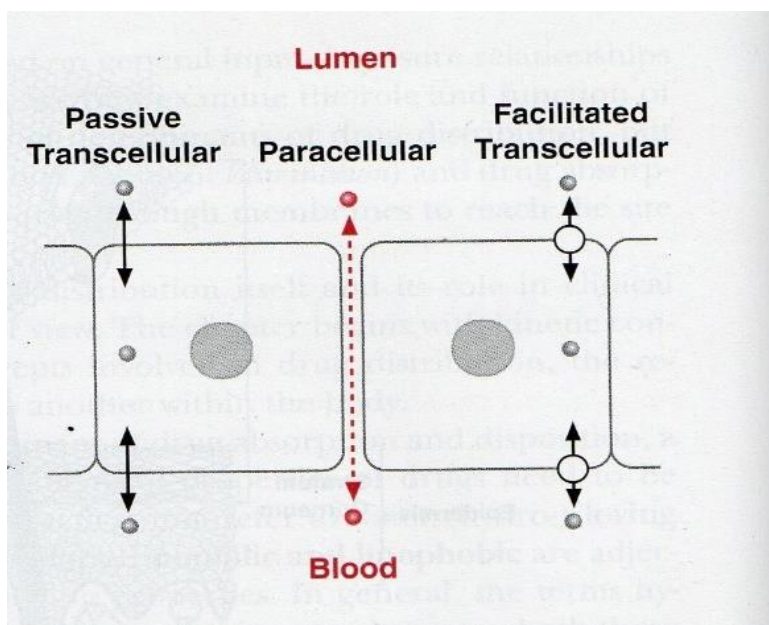
El transporte de drogas se puede dividir ampliamente en procesos transcelulares y paracelulares. El movimiento transcelular, que implica el paso del fármaco a través de las células, es la ruta más común de transporte de fármacos. Sin embargo, algunos medicamentos son demasiado polares para pasar a través de la membrana de la célula lipóide, y para ellos solo la vía

paracelular, entre las células, está generalmente disponible. Otros fármacos se mueven a través de algunas membranas celulares por mecanismos facilitadores. (Rowland, M. y Tozer, T. 2011).

Acerca del enlace proteico, antes de considerar los determinantes de la permeabilidad del propio fármaco, es necesario hacer un comentario sobre la unión a proteínas. Muchos fármacos se unen a las proteínas plasmáticas y a los componentes del tejido. Dicha unión es generalmente reversible y generalmente tan rápida que el equilibrio se establece en milisegundos. En tales casos, se puede suponer que las formas asociadas y disociadas del fármaco están en equilibrio en todo momento y en prácticamente todas las circunstancias. Solo el fármaco no unido es capaz de difundirse a través de las membranas celulares.

Las proteínas y, por lo tanto, las drogas unidas a proteínas son demasiado grandes para hacerlo. Por consiguiente, la concentración no unida, no la concentración total, es la fuerza impulsora del transporte de fármacos a través de una membrana celular. (Rowland, M. y Tozer, T. 2011).

Figura 1. Movimiento Paracelular de la Droga



Nota: Rowland, M. y Tozer, T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts Applications, 4ta Edición (2011).

Difusión de los fármacos

El proceso por el cual las drogas pasan a través de las membranas es la difusión, La tendencia natural de las moléculas es bajar el gradiente de concentración. El movimiento resulta de la energía cinética de las moléculas, y como el sistema no gasta ningún trabajo, el proceso se conoce como “difusión pasiva”.

Las propiedades del fármaco que determinan la permeabilidad son tres propiedades moleculares principales que afectan, y en ocasiones limitan, el paso de un fármaco a través de una membrana dada son el tamaño, lipofilia y carga (o grado de ionización). Estas propiedades, junto con la naturaleza de la membrana y el medio en cada lado, determinan la velocidad general del movimiento de un compuesto a través de la membrana.

El tamaño molecular tiene solo un pequeño impacto en la difusión de sustancias en el agua. Sin embargo, el tamaño molecular tiene un gran impacto en el movimiento a través de las membranas. Esta sensibilidad al tamaño se debe a la rigidez relativa de las membranas celulares, que impide estéricamente el movimiento del fármaco. Para algunas membranas, los materiales solubles en agua no pueden moverse a través de las células; en cambio, se mueven paracelularmente a través de canales estrechos entre las células. Aquí, el tamaño molecular es el principal determinante del transporte. (Rowland, M. y Tozer, T. 2011).

Vías de administración que implican absorción

Cuando se administra un fármaco por vía extravasal (oral, intramuscular, subcutánea, transdérmica, rectal u otro medio), su entrada no es instantánea, como ocurre después de la administración por vía intravenosa. Administrado el fármaco por vía extravasal, se produce el proceso de absorción antes de que acceda a la circulación sistémica. La velocidad de entrada (velocidad de absorción) del fármaco en el organismo depende de varios factores que influyen de forma directa sobre el proceso:

- a) Vía de administración: las características anatomofisiológicas de la vía de administración utilizada condicionan la velocidad de absorción del fármaco.
- b) Características fisicoquímicas del fármaco: puesto que para que el fármaco se absorba a través de las membranas biológicas de la zona de absorción, debe hallarse disuelto en los fluidos circundantes; sus propiedades físicoquímicas juegan un importante papel en la absorción; concretamente, su hidrosolubilidad y su coeficiente de reparto entre agua y los lípidos de la membrana absorbente.
- c) Cinética de liberación: excepto cuando se trata de formas de dosificación en las cuales el fármaco ya se halla disuelto, este deberá liberarse previamente de la formulación que lo contiene y, posteriormente, disolverse en los fluidos interluminales de la zona de absorción. (Berrocal, L. y Fonseca, L. 2012).

Como en el caso de vía intravenosa, el estudio farmacocinético, después de la administración del fármaco por vía extravasal, se lleva a cabo a partir de un tabulado experimental, obtenido mediante la toma de distintas muestras de sangre o de orina a tiempos prefijados, y al determinar la cantidad o concentración del fármaco en cada una de ellas. Las concentraciones del fármaco en plasma o las cantidades excretadas en orina, frente al tiempo, generan las curvas de los niveles correspondientes, representativos del tránsito del fármaco en el organismo y de absorción; por este motivo, la constante que rige el proceso de entrada del fármaco se considera que es una constante aparente de absorción. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Morfología y significación de las curvas de niveles plasmáticos

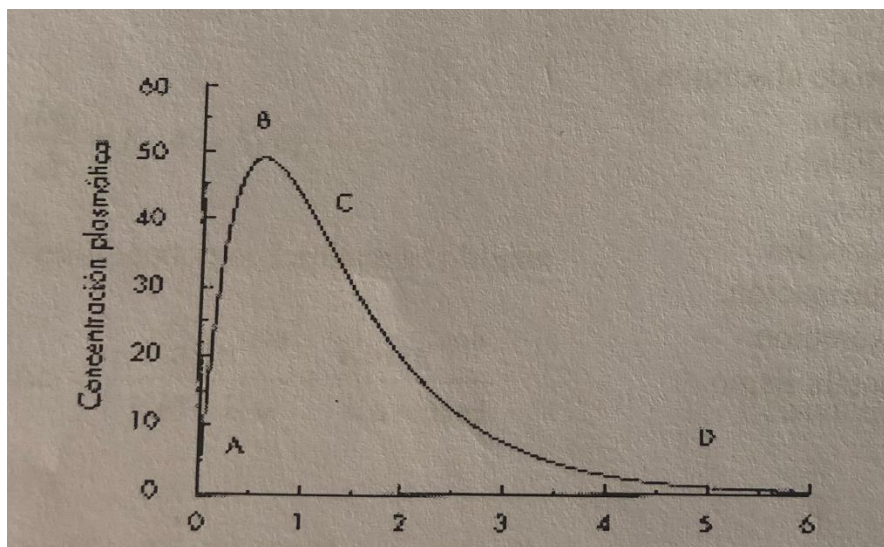
Después de la administración extravasal del fármaco, las curvas de niveles plasmáticos que se observan presentan una morfología análoga a la mostrada en la figura 2. En ellas deben considerarse distintos aspectos básicos para su interpretación.

- a) Desde el mismo instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, a pesar de que la velocidad de absorción es más rápida que la eliminación y, por consiguiente, la curva en función del tiempo presenta una fase ascendente. Este hecho es lógico, puesto que tanto el proceso de absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer

orden, regidas por k_a y k_{el} , respectivamente. En los primeros tiempos tras la administración, la concentración del fármaco remanente en el lugar de la absorción (A) es superior a la existente en el plasma (C); por consiguiente, de acuerdo con el concepto de cinética de primer orden, inicialmente la velocidad de absorción es superior a la eliminación (tramo A-B de la curva).

- b) Cuando la velocidad de absorción se iguala a la eliminación, se alcanza el valor máximo en la curva de los niveles plasmáticos, C_{max} , que corresponde al tiempo conocido como t_{max} (punto B de la curva).
- c) A partir del tiempo correspondiente a t_{max} , la velocidad de eliminación es superior a la de absorción, con lo que la curva de niveles plasmáticos se hace descendente (tramo B-C de la curva). Debe tenerse presente, por lo tanto, que a lo largo de este tramo de la curva todavía coexisten, de hecho, procesos de absorción y de eliminación.
- d) A partir del punto C de la curva se asume que, a efectos prácticos, se ha absorbido toda la cantidad de fármaco susceptible de absorberse y, por consiguiente, que ha cesado de hecho el proceso de absorción. El tramo C-D de la curva sería representativo casi exclusivamente del proceso de eliminación y, por consiguiente, los puntos experimentales de este tramo de la curva de niveles plasmáticos pueden tratarse mediante las mismas ecuaciones que se utilizan tras la administración del fármaco por vía intravenosa. (Berrocal, L. y Fonseca, L. 2012).

Figura 2. Representación gráfica de una curva de niveles plasmáticos de un fármaco de características mono-compartmentales luego de una administración de primer orden



Nota: Berrocal, L. y Fonseca L. Farmacocinética, Universidad de Costa Rica, Departamento de Farmacia Industrial (2012), p. 67.

Proceso de eliminación

La depuración de las drogas varía ampliamente. La eliminación se produce por excreción y metabolismo. Algunas drogas se excretan por la bilis. Otras, particularmente sustancias volátiles, se excretan en el aliento. Sin embargo, para la mayoría de los medicamentos, la excreción ocurre predominantemente a través de los riñones. Algunos medicamentos se eliminan casi por completo por excreción urinaria, pero estos son relativamente pocos. Las reacciones metabólicas más comunes son oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. Las reacciones de conjugación incluyen glucuronidación, sulfatación y acetilación. Con frecuencia, un medicamento sufre metabolismo simultáneamente por varias vías (primarias) que compiten entre sí.

Los metabolitos pueden sufrir un metabolismo adicional (secundario), por ejemplo, la oxidación, la reducción y la hidrólisis suelen ir seguidas de una reacción de conjugación. Estas

reacciones ocurren en serie o se dice que son secuenciales. Debido a que a menudo ocurren primero, la oxidación, la reducción y la hidrólisis se conocen comúnmente como reacciones de fase I, y las conjugaciones como reacciones de fase II. Algunas drogas, sin embargo, solo sufren eliminación primaria a través de reacciones de fase II.

Las vías del metabolismo se clasifican por alteración química. Varias de las transformaciones se producen en el retículo endoplásmico de las células del hígado y ciertos tejidos; otras ocurren en el citosol o en la superficie del hepatocito. Al homogeneizar estos tejidos, el retículo endoplásmico de las células se rompe con la formación de pequeñas vesículas llamadas “microsomas”. Por este motivo, las enzimas metabolizadoras del retículo endoplásmico se denominan “enzimas microsomales”. El metabolismo de los fármacos, por lo tanto, puede clasificarse como microsómico y no microsomático. (Rowland, M. y Tozer, T., 2011).

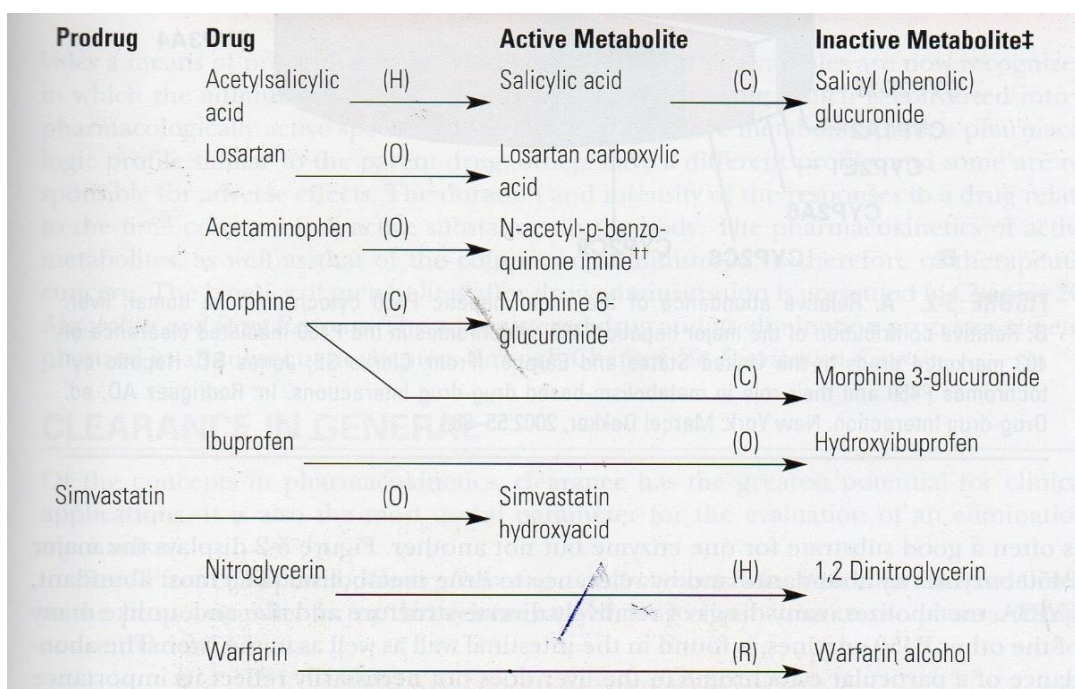
Las principales enzimas responsables de la oxidación y reducción de muchos medicamentos pertenecen a la superfamilia de enzimas del citocromo P450; esta superfamilia, que comprende muchas enzimas, se divide en humanos en tres familias distintas, designadas como CYP 1,2 y 3, cada una dividida en subfamilias, de A a E. Los números árabes se utilizan para referirse a enzimas individuales (productos genéticos) dentro de cada subfamilia. Las enzimas de esta familia muestran un grado relativamente alto de especificidad estructural. Un medicamento es a menudo un buen sustrato para una enzima, pero no para otra. El más abundante, el CYP3A, metaboliza muchos fármacos de estructura y tamaño relativamente diversos y, a diferencia de muchas de las otras enzimas P450, se encuentra en la pared intestinal y en el hígado.

La abundancia de un citocromo particular en el hígado no refleja necesariamente su importancia para el metabolismo de los medicamentos. Por ejemplo, aunque comprende solo aproximadamente el 2% del contenido total de CYP, el CYP2D6 está involucrado hasta el límite del 25% del aclaramiento de medicamentos prescritos, y particularmente los básicos. Muchos fármacos ácidos son metabolizados preferentemente por CYP2C9 y CYP2C19. También hay una superfamilia de UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs), responsables de la formación de glucurónidos de algunos fármacos y muchos de sus metabolitos. La glucuronidación es la principal vía de eliminación de algunos fármacos y compuestos endógenos, como la irinotecán, el estradiol,

el etopósido y la bilirrubina, que son principalmente sustratos de UGT1A1 y zidovudina, que es un sustrato de UGT2B7. (Rowland, M. y Tozer, T., 2011).

Las consecuencias del metabolismo de las drogas son múltiples. La biotransformación proporciona un mecanismo para librar al cuerpo de compuestos y fármacos indeseables; también proporciona un medio para producir compuestos activos. Ahora se reconocen numerosos ejemplos en los que el fármaco administrado es realmente un profármaco inactivo, que se convierte en una especie farmacológicamente activa. A veces, uno o más metabolitos tienen un perfil farmacológico similar al del fármaco original; otros tienen un perfil diferente, y algunos son responsables de los efectos adversos. La duración e intensidad de las respuestas a un medicamento se relacionan con los cursos de tiempo de todas las sustancias activas en el cuerpo. La farmacocinética de los metabolitos activos, así como la del compuesto administrado es, por lo tanto, una preocupación terapéutica. (Rowland, M. y Tozer, T., 2011).

Tabla 2. Patrones de Biotransformación de Fármacos Representativos



Nota: Rowland M. y Tozer, T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts Applications, 4ta Edición (2011), p. 113

Cinética tras una dosis extravascular

Los medicamentos se administran con frecuencia de forma extravascular y no intravascular; la mayoría tiene la intención de actuar sistémicamente en lugar de localmente. Los retrasos o pérdidas de fármaco durante la entrada sistémica pueden contribuir a la variabilidad en la respuesta al fármaco y, ocasionalmente, pueden dar lugar al fracaso de la terapia con fármacos. Es principalmente en este contexto, como una fuente de variabilidad en la respuesta sistémica y como un medio para controlar el perfil de concentración de plasma en el tiempo, por lo que la absorción sistémica se considera aquí y en todo el resto del libro.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que incluso para aquellos medicamentos que se usan localmente (por ejemplo, midriáticos, anestésicos locales, descongestionantes nasales, agentes tópicos y broncodilatadores de aerosol), la absorción sistémica puede influir en el inicio del tiempo, la intensidad y la duración del tratamiento y los efectos adversos, tanto locales como sistémicos. Se utilizan varios métodos de dosificación oral; algunos son líquidos (jarabes, elixires, suspensiones y emulsiones), mientras que los más comunes son los sólidos (tabletas y cápsulas). Las tabletas y cápsulas generalmente se formulan para liberar el fármaco inmediatamente después de su administración, para acelerar la absorción sistémica. Estos se llaman “productos de liberación inmediata”; otros productos se denominan “formas de dosificación de liberación modificada”. (Rowland, M. y Tozer, T., 2011)

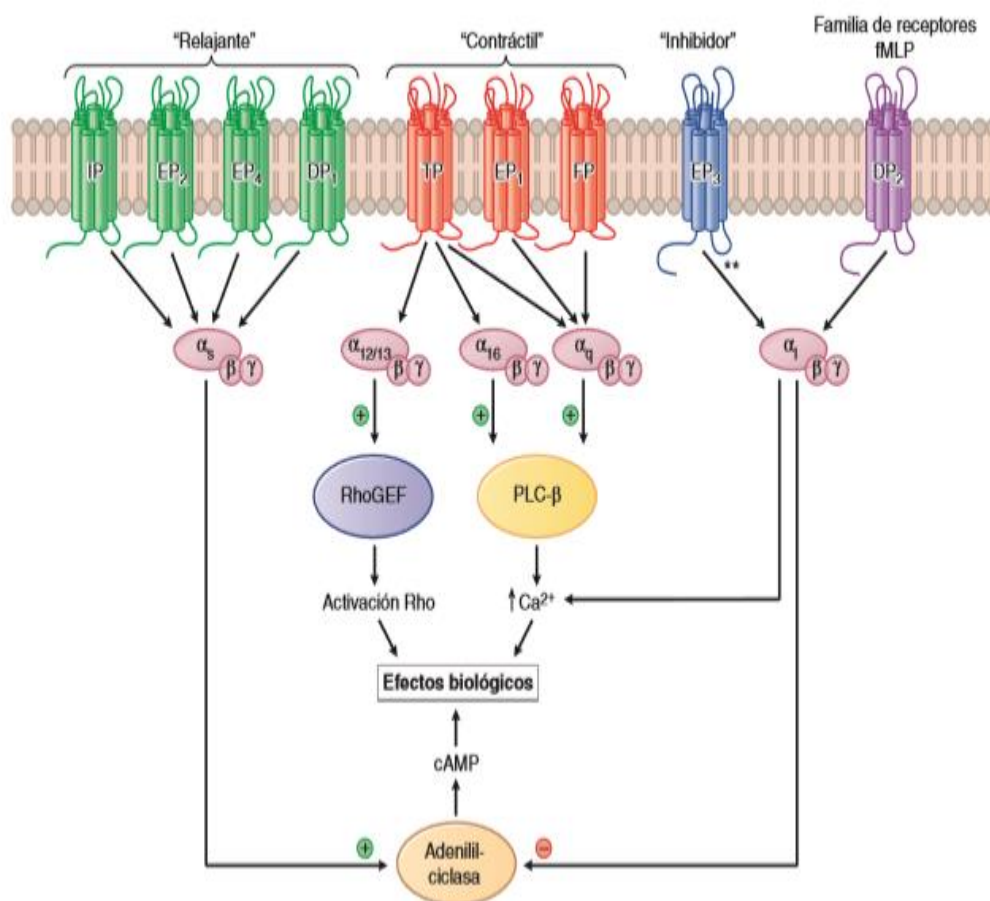
Inflamación, dolor y fiebre

El proceso inflamatorio es la respuesta a un estímulo nocivo. Puede ser desencadenado por una amplia variedad de compuestos nocivos (por ejemplo, infecciones, anticuerpos, lesiones físicas). La capacidad para establecer una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia ante los patógenos ambientales y las lesiones; en algunas situaciones y enfermedades, la respuesta inflamatoria se acentúa y persiste sin un beneficio ostensible, e incluso con consecuencias adversas graves. No importa cuál sea el estímulo desencadenante; los síntomas inflamatorios característicos

son dolor, rubor y tumoración. La respuesta inflamatoria se caracteriza, en términos mecanicistas, por una vasodilatación local transitoria y un incremento de la permeabilidad capilar, infiltración de leucocitos y células fagocíticas, así como degeneración y fibrosis del tejido. La biosíntesis de prostanoide aumenta en forma notable en el tejido inflamado.

Los inhibidores de las COX, que deprimen la formación de prostanoide, son antiinflamatorios eficaces y muy utilizados, lo que resalta la importancia general de los prostanoides como mediadores proinflamatorios. La inducción rápida de la COX-2 en el tejido inflamado y las células infiltrativas ofrecieron un fundamento para el descubrimiento de los inhibidores selectivos de la COX-2 en el tratamiento de la inflamación. La prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaciclina (PGI2) son los principales prostanoides que median la inflamación. Incrementan el flujo sanguíneo local, la permeabilidad vascular y la infiltración leucocítica mediante la activación de sus receptores respectivos, EP2 e IP. PGE2 es un producto importante de las células cebadas, que contribuye a la inflamación en las respuestas alérgicas, sobre todo en el pulmón. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Figura 3. Receptores de Prostanoides y sus Principales Vías de Señalización



Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición (2011), p. 1217.

En dolor los nociceptores, terminaciones periféricas de fibras aferentes primarias que perciben el dolor, pueden ser activados por diversos estímulos, como calor, ácidos o presión. Los mediadores inflamatorios liberados por células no neuronales, durante la lesión de los tejidos, aumentan la sensibilidad de los nociceptores y potencian la percepción del dolor. Algunos de los principales componentes de esta “mezcla” inflamatoria son bradicinina, H⁺, neurotransmisores como la serotonina y el ATP, neurofinas (factor de crecimiento nervioso), LT y PG. Las citocinas al parecer liberan PG y algunos de los demás mediadores. Es posible que los neuropéptidos, como

la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, calcitonin gene related peptide), también desencadenen el dolor. Las PGE2 y PGI2 reducen el umbral a la estimulación de los nociceptores, lo que produce sensibilización periférica.

Por consiguiente, la PGE2 favorece (tal vez por medio de sus receptores, EP1 y EP4) la fosforilación del potencial receptor transitorio V1 y otros conductos iónicos sobre los nociceptores, e incrementa la excitabilidad de su membrana terminal. Se piensa que la neutralización de la sensibilización periférica representa la base mecanicista del componente periférico de la actividad analgésica de los NSAID. Los NSAID también tienen acciones centrales importantes en la médula espinal y el encéfalo. Tanto COX-1 como COX-2 se expresan en la médula espinal bajo condiciones basales, y liberan PG en respuesta a estímulos dolorosos periféricos. La PGE2 con actividad central y, tal vez, también PGD2, PGI2 y PGF2 α contribuyen a la sensibilización central, un incremento de la excitabilidad de las neuronas de la asta dorsal de la médula, que produce hiperalgesia y alodinia en parte por la desinhibición de las vías glicinérgicas. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

La fiebre, la regulación de la temperatura corporal exige un equilibrio preciso entre la producción y la pérdida de calor; el hipotálamo regula el punto de equilibrio en el cual se mantiene la temperatura corporal. Este valor predeterminado aumenta en la fiebre, lo que refleja una infección, o como resultado de lesión hística, inflamación, rechazo de injerto o alguna neoplasia maligna. Estos trastornos intensifican la formación de citocinas tales como IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferones, que hacen las veces de pirógenos endógenos. Se considera que la fase inicial de la respuesta termorreguladora a tales pirógenos es mediada por la liberación de ceramida en las neuronas de la región preóptica en el hipotálamo anterior. La respuesta tardía es mediada por la activación coordinada de la COX-2 y la PGE sintasa-1 microsómica (mPGES-1, microsomal PGE synthase-1) en el endotelio de los vasos sanguíneos en la región hipotalámica preóptica para formar PGE2. La PGE2 puede cruzar la barrera hematoencefálica y actúa sobre EP3 y, tal vez, sobre los receptores de EP1 en las neuronas termosensibles. Esto detona el hipotálamo para aumentar la temperatura corporal al favorecer un incremento de la generación de calor y una disminución de la

pérdida del mismo. Los NSAID suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE2. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Corticoesteroides

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticoesteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos, que tienen 19 carbonos. Desde el punto de vista histórico, las acciones de los corticoesteroides fueron descritas como glucocorticoides (reflejaban su actividad reguladora del metabolismo de carbohidratos) y mineralocorticoides (que reflejaban la actividad reguladora del equilibrio de electrolitos). En los seres humanos el cortisol (hidrocortisona) es el principal glucocorticoide, y la aldosterona el mineralocorticoide más importante. El cuadro 42-1 señala los índices típicos de secreción de cortisol y aldosterona, así como sus concentraciones circulantes normales.

La corteza suprarrenal es una fuente importante de precursores androgénicos en las mujeres, pero las personas con insuficiencia suprarrenal pueden recuperar la esperanza de vida normal gracias al tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides. Los andrógenos suprarrenales no son esenciales para la supervivencia. Las concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado sulfatado (DHEA-S) alcanzan su nivel máximo en el tercer decenio de la vida, para después disminuir poco a poco. Además, los sujetos con diversas enfermedades crónicas tienen valores muy bajos de DHEA, y ello ha hecho que algunos expertos propongan que, con la administración de dicha sustancia, por lo menos se aliviaría parcialmente la pérdida de la libido, el deterioro de la función cognitiva y la disminución de la sensación de bienestar y otros efectos adversos funcionales del envejecimiento. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Tabla 3. Índices Normales de Producción Diaria y Concentraciones Circulantes de los Corticoesteroides Predominantes

Índices normales de producción diaria y concentraciones circulantes de los corticoesteroides predominantes		
	CORTISOL	ALDOSTERONA
Índice de secreción en situaciones óptimas	10 mg/día	0.125 mg/día
Concentración en el plasma periférico		
8:00 am	16 µg/100 ml	0.01 µg/100 ml
4:00 am	4 µg/100 ml	0.01 µg/100 ml

Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición (2011), p. 1215.

Las acciones de los corticoesteroides dependen de las de otras hormonas. Por ejemplo, en caso de no haber hormonas lipolíticas, el cortisol prácticamente no tiene efecto en el índice de lipólisis por parte de los adipocitos. De forma similar, en caso de no haber glucocorticoides, la adrenalina y la noradrenalina tienen solo efectos mínimos en la lipólisis. No obstante, la administración de una dosis pequeña de glucocorticoide potencia en grado extraordinario la acción lipolítica de tales catecolaminas. Reciben el nombre de “permisivos” los efectos de los corticoesteroides que comprenden acciones concertadas con otros reguladores hormonales y que reflejan, muy a menudo, cambios inducidos por esteroides en la síntesis proteínica, los cuales, a su vez, modificarán la reactividad hística a otras hormonas.

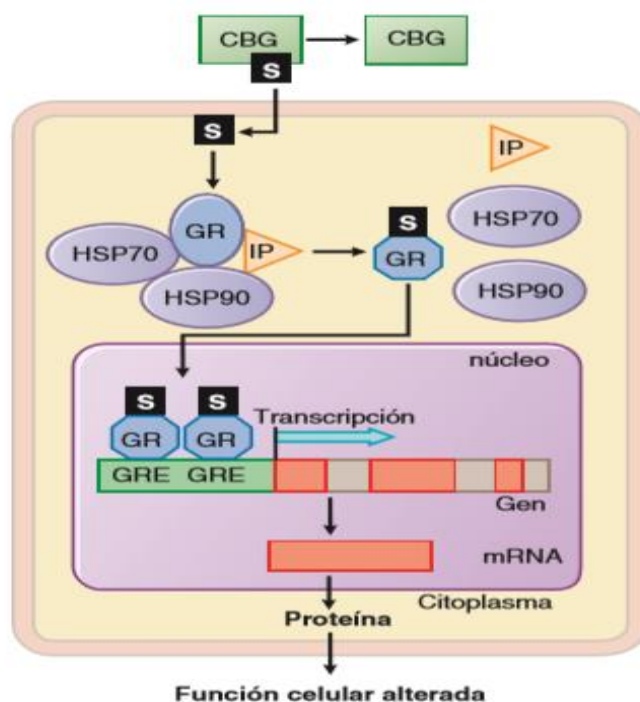
Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas en aspectos como retención de sodio, efectos en el metabolismo de carbohidratos (como sería el depósito de glucógeno en hígado y la gluconeogénesis), y efectos antiinflamatorios. En términos generales, las potencias de los esteroides, a juzgar por su capacidad de conservar la vida en animales sin suprarrenales, guardan una correspondencia íntima con las potencias determinadas para la

retención de sodio, en tanto que las potencias basadas en los efectos en el metabolismo de glucosa guardan íntima correspondencia con los efectos antiinflamatorios. Los efectos en la retención de sodio y las acciones en los carbohidratos/antiinflamatorios no tienen una relación tan íntima, y reflejan acciones selectivas a nivel de receptores particulares. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Con base en las diferencias de potencias, por costumbre se han dividido los corticoesteroides en mineralocorticoides y glucocorticoides. Algunos de los que son clasificados predominantemente como glucocorticoides (como el cortisol) también tienen una actividad mineralocorticoide modesta pero importante, y de este modo pueden modificar la biotransformación de líquidos y electrolitos en seres humanos. Los corticoesteroides se ligan a proteínas receptoras específicas en tejidos efectores para regular la expresión de los genes que reaccionan a ellos, y de este modo cambiar las concentraciones y la disposición de proteínas sintetizadas por los tejidos efectores.

Como consecuencia del tiempo necesario para modular la expresión génica y la síntesis de proteínas, muchos de los efectos de los corticoesteroides no son inmediatos, y se manifiestan después de varias horas. Este hecho asume importancia clínica, porque por lo regular se advierte un retraso antes de que se manifiesten los efectos beneficiosos de la corticoterapia. Los corticoesteroides actúan predominantemente al intensificar la transcripción génica, pero se conocen ejemplos documentados en los que disminuyen tal transcripción, como se expondrá adelante. Además, los corticoesteroides pueden ejercer algunos de sus efectos inmediatos por mecanismos no genómicos. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Figura 4. Mecanismo Intracelular de Acción del Receptor Glucocorticoide



Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª edición (2011).

La figura señala la vía molecular por la cual el cortisol (marcado con la letra S) penetra en las células e interactúa con el receptor glucocorticoide (GR) para cambiar la conformación de dicho receptor (indicado por el cambio en la forma de GR); induce la translocación nuclear del receptor y activa la transcripción de los genes efectores. En este ejemplo los glucocorticoides activan la expresión de los genes efectores; la expresión de algunos genes que incluyen la expresión de la proopiomelanocortina (POMC) por parte de células corticotropas, es inhibida por la administración de un glucocorticoide. CBG, globulina que se une a corticoesteroides; GR, receptor de glucocorticoides; S, hormona esteroidea o cortisol; HSP90, proteína de choque térmico de 90 kDa; HSP70, proteína de choque térmico de 70 kDa; IP, inmunofilina de 56 kDa; GRE, elementos de respuesta a glucocorticoides en el DNA que son fijados por GR, y así se obtiene especificidad para inducir la transcripción génica por parte de glucocorticoides. Dentro del gen se localizan

intrones (color gris) y exones (color rojo); la transcripción y el procesamiento por parte de mRNA ocasiona empalmes y separación de intrones y ensamblado de exones en el interior del mRNA.

En la supresión de la inflamación por glucocorticoides intervienen múltiples mecanismos. Tales fármacos inhiben la producción por parte de múltiples células, de factores de importancia decisiva para generar la respuesta inflamatoria. Como consecuencia, disminuye la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes; además de la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, hay una menor extravasación de leucocitos a zonas de lesión y, por último, disminuye la fibrosis. Los glucocorticoides también pueden aminorar la expresión de citocinas proinflamatorias, y también de COX-2 y NOS2. Algunos de los tipos celulares y de mediadores inhibidos por los glucocorticoides se señalan en el cuadro 42-3. El efecto neto de tales acciones en diversos tipos celulares es disminuir extraordinariamente la respuesta inflamatoria.

La influencia de cuadros estresantes en los mecanismos de defensa inmunitaria es un hecho corroborado, como lo es la contribución del eje HPA a la respuesta al estrés; ello ha permitido la apreciación cada vez mayor de la importancia que tiene esta categoría de compuestos como moduladores fisiológicos del sistema inmunitario, donde los glucocorticoides al parecer protegen al organismo de las consecuencias letales de una respuesta inflamatoria manifestada en toda su plenitud. Situaciones de estrés como lesiones, infecciones y enfermedades, ocasionan una mayor producción de citocinas, una red de moléculas que envían señales y que integran acciones de macrófagos/monocitos, linfocitos T y linfocitos B para desencadenar respuestas inmunitarias. Entre las citocinas, las interleucinas (IL)1 e IL-6, y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) estimulan el eje HPA; la amplitud máxima de acciones la tiene la interleucina-1; ella estimula la liberación de CRH por neuronas hipotalámicas, interactúa de modo directo con la hipófisis para incrementar la liberación de ACTH y puede estimular, de manera directa, la glándula suprarrenal para que produzca glucocorticoides.

Como se señaló en párrafos anteriores, a su vez, la mayor producción de glucocorticoides inhibe profundamente el sistema inmunitario en múltiples sitios. Entre los factores inhibidos están

componentes de la red de citocinas que incluyen interferón γ (IFN- γ), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8 e IL-12) y TNF- α . De este modo, el eje HPA y el sistema inmunitario son capaces de iniciar interacciones bidireccionales en respuesta al estrés, que al parecer son importantes para la homeostasia. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Tabla 4. Efectos de los Glucocorticoides en los Componentes de las Respuestas Inflamatoria/Inmunitaria

Efectos de los glucocorticoides en los componentes de las respuestas inflamatoria/inmunitaria		
TIPO CELULAR	FACTOR	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Acido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos)	Mediadas por inhibición de COX-2 y PLA ₂ por glucocorticoides
	Citocinas que incluyen interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	Bloqueo de producción y liberación. Las citocinas ejercen múltiples efectos en la inflamación (como activación de células T y estimulación de la proliferación de fibroblastos)
	Reactantes de fase aguda	Incluyen el tercer componente del complemento
Células endoteliales	ELAM-1 y ICAM-1	ELAM-1 y ICAM-1: elementos indispensables para la localización de leucocitos
	Reactantes de fase aguda	Igual que el párrafo anterior, en lo que toca a macrófagos y monocitos
	Citocinas (como IL-1)	
Basófilos	Derivados del ácido araquidónico	Los glucocorticoides inhiben la liberación que depende de IgE
	Histamina, LTC ₄	
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que el párrafo anterior en lo que respecta a macrófagos y monocitos Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por el factor de crecimiento
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF, interferón- γ)	Igual que el párrafo anterior para macrófagos y monocitos

ELAM-1, molécula de adhesión leucocítica-endotelial; ICAM-1, molécula-1 de adhesión intercelular.

Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición (2011).

Dexametasona Fosfato

Pertenece a la categoría de los adrenales; es un glucocorticoide sintético. El fosfato sódico de dexametasona en una solución acuosa estéril en agua; para inyección tiene un pH de 7.0 a 8.5. Una solución de 4mg de dexametasona/mL podría contener por mililitro: Fosfato sódico de dexametasona (equivalente a fosfato de dexametasona) 4mg, Creatinina 8mg, Citrato de sodio 10mg, Bisulfito de sodio 1mg, Metilparabeno 1.5mg, Propilparabeno 0.2mg, Hidróxido de sodio para ajustar el pH y agua para inyección qs. Las formulaciones podrían contener dentro de los preservantes no solo parabenos, sino también alcohol bencílico al 1%.

Cada mililitro de la solución que contiene el equivalente de 4mg de fosfato de dexametasona es igual a 3.33mg de dexametasona. La osmolalidad de una concentración de 4mg/mL del fosfato sódico de dexametasona, determinada por la depresión del punto de congelación, es de 356mOsm/kg. El contenido de sodio varía según la formulación. Se tiene la presentación de dexametasona fosfato 4 o 5mg/mL (como fosfato sódico de dexametasona), solución inyectable, ampolla de 1mL. Su estabilidad debe almacenarse a temperaturas de 15 °C a 25 °C, protegerse de la luz y de la congelación; no se recomienda que la dexametasona sea cargada y almacenada en jeringas plásticas por al menos 24 horas; el suero glucosado al 5% y el suero fisiológico se han recomendado como diluentes para las infusiones I.V. (Casares, G., 2013).

Su administración: por lo general, el tratamiento vía IM o IV está reservado para pacientes que no son capaces de tomar la droga vía oral, o para usarla en situaciones de emergencia. El fosfato sódico de dexametasona a la concentración de 4 a 5mg/mL podría administrarse vía intraarticular, intrasínovial, intralesional, tejidos blandos o IM; además, podría administrarse vía IV directa lenta o por infusión IV intermitente. Al depender de la concentración, así varían las vías de administración. Aun cuando el fosfato sódico de dexametasona es rápidamente absorbido de los sitios de aplicación IM, se debe tener presente que la vía IM tiene una velocidad de absorción mucho más lenta que la vía IV. Cuando se administra vía infusión IV, la droga puede ser agregada al suero glucosado al 5% o al suero fisiológico.

La concentración para administrar la droga vía infusión en suero glucosado al 5% o suero fisiológico es de 4 a 24 mg/mL; la máxima concentración permitida es de 24 mg/mL o, en todo caso, diluir la dosis prescrita en 50 a 100 mL de suero fisiológico o suero glucosado al 5% y pasar de 30 a 60 minutos. De requerirse, como caso excepcional, la administración en una infusión IV continua (o sea, por más horas), diluir en 500 a 1000 mL suero fisiológico o suero glucosado al 5%. Cuando se aplica vía IV directa, las dosis menores a 10 mg se deben pasar entre uno y cinco minutos. Para la administración del fosfato sódico de dexametasona vía intraarticular, intrasinovial, intralesional o en tejidos blandos, la dosis varía con el grado de inflamación, el tamaño y localización del área afectada. Para articulaciones grandes, como la rodilla, se podrían usar 2-4 mg.

Para articulaciones pequeñas 0.8-1 mg podrían ser adecuados. La dosis para la bursa es de 2-3 mg y para el ganglio 1-2 mg. Para tejidos blandos las dosis varían de 0.4-1 mg en la inflamación de la vaina del tendón y 2-6 mg para la infiltración de tejidos blandos. Las inyecciones podrían repetirse una vez cada tres a cinco días (para la bursa) o una vez cada dos a tres semanas (para las articulaciones). En el tratamiento de la bursitis aguda y subaguda y la tendosinovitis, podría administrarse por inyección local una preparación que contenga fosfato sódico de dexametasona y lidocaína; esta preparación no debe administrarse vía IV. Esta preparación podría diluirse con hasta cinco partes de agua estéril para inyección o con suero fisiológico. Tales diluciones deben utilizarse en un periodo de una hora; descartar los sobrantes. (Casares, G., 2013).

Dentro de las precauciones y/o recomendaciones se deben tener presentes los efectos adversos de los glucocorticoides; han ocurrido contracciones ventriculares prematuras en adultos; dosis suprafisiológicas de los corticoesteroides podrían resultar en una supresión de la función pituitaria-adrenal, por lo que la terapia debe ser disminuida de forma gradual; los corticoesteroides están contraindicados en el tratamiento del síndrome de sepsis y shock séptico; la dosis de fosfato sódico de dexametasona se expresa en términos del fosfato de dexametasona; el bisulfito de sodio podría causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos severos, siendo la prevalencia total de la sensibilidad al sulfito en la población general desconocida y probablemente baja, por lo que debe tener disponible epinefrina en caso eventual del desarrollo de una reacción anafiláctica; una administración IV rápida de grandes dosis de dexametasona

podría causar un colapso cardiovascular, por lo que la inyección debe aplicarse lentamente; se podría presentar dispepsia, ulceración esofágica y péptica e irritación perineal. (Casares, G., 2013).

Antiinflamatorio no esteroideo (AINEs)

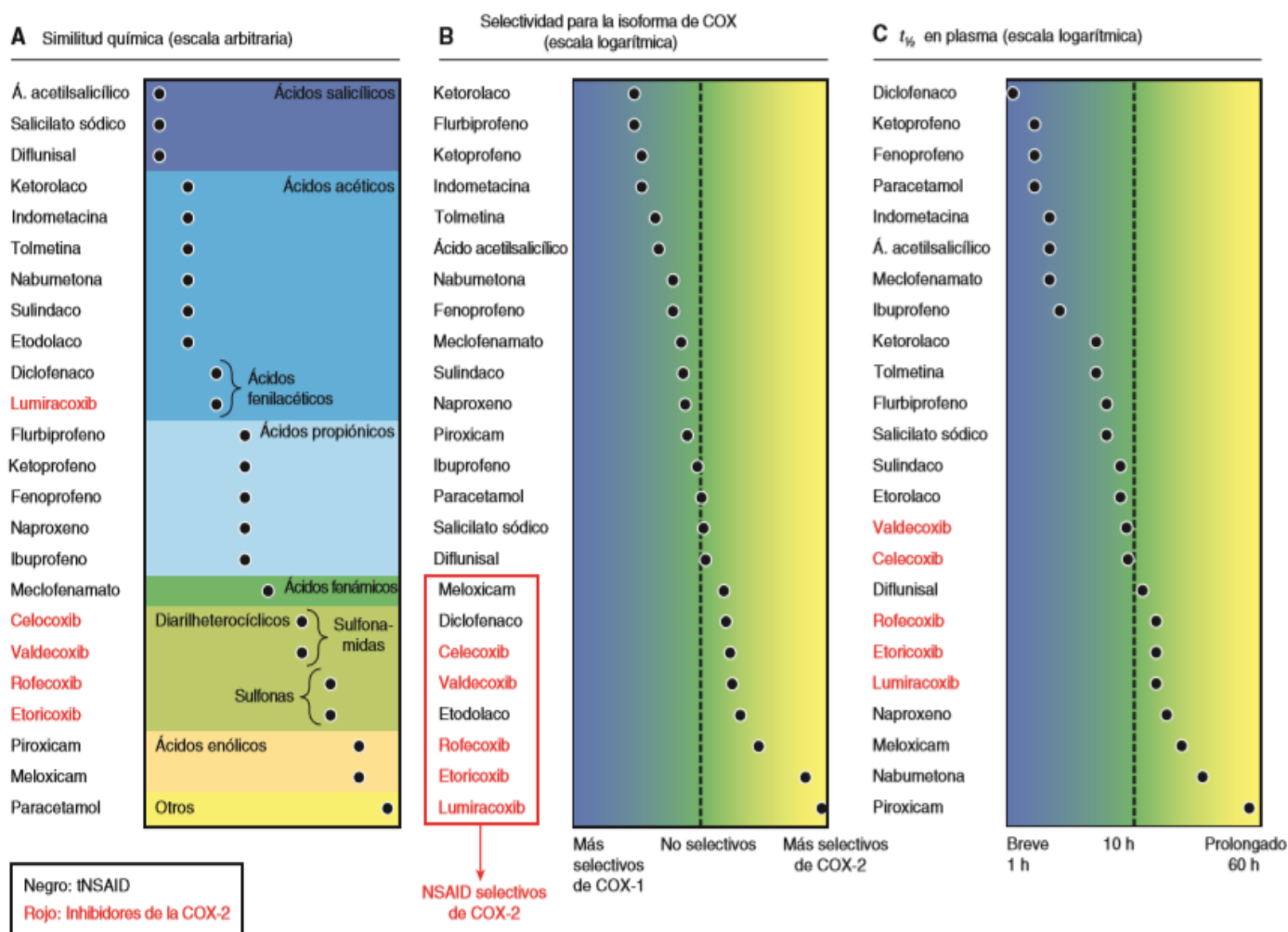
Es un antiinflamatorio que posee actividades analgésicas y antipiréticas y está indicado por vía oral e intramuscular para el tratamiento de enfermedades reumáticas agudas, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia, gota en fase aguda, inflamación postraumática y postoperatoria, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio y dismenorrea. Está contraindicado en presencia de úlcera gástrica o intestinal, hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, al metabisulfito y a otros excipientes. Está contraindicado en pacientes que han tenido asma, urticaria o rinitis aguda, después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina sintetasa; tampoco es posible usarlo en presencia de hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, renal y hepática, citopenias.

Por tradición, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) se agrupan según sus características químicas. Tras el descubrimiento de los inhibidores selectivos de la COX-2, surgió la clasificación en NSAID tradicionales, que inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, y los NSAID selectivos de la COX-2. Al principio, solo los compuestos ideados con el propósito específico de la inhibición selectiva de la COX-2 (denominados en forma coloquial los “coxib”) se asignaron al grupo de los NSAID selectivos de COX-2. Sin embargo, algunos NSAID más antiguos (por ejemplo, diclofenaco, meloxicam, nimesulida) muestran un grado de selectividad por la COX-2, que es similar a la del primer coxib, el celecoxib.

Por consiguiente, sería mejor clasificar estos fármacos como NSAID selectivos de la COX-2, aunque esto hasta el momento no es algo común. Otras clasificaciones de los NSAID se concibieron con base en la semivida; por ejemplo, los que tienen una semivida más breve (<6 h) o

más prolongada (>10 h). La mayor parte de los NSAID son inhibidores competitivos, reversibles y de lugar activo de las enzimas COX. La gráfica sobre la selectividad para la COX se deriva de datos publicados en Warner et al., 1999, y FitzGerald y Patrono, 2001. tNSAID, antiinflamatorios no esteroideos tradicionales. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Figura 5. Clasificación de los Antiinflamatorios no Esteroideos Según su Similitud Química (grupo A), Selectividad para la Isoforma de la Ciclooxygenasa (COX) (grupo B) y Semivida Plasmática (grupo C)



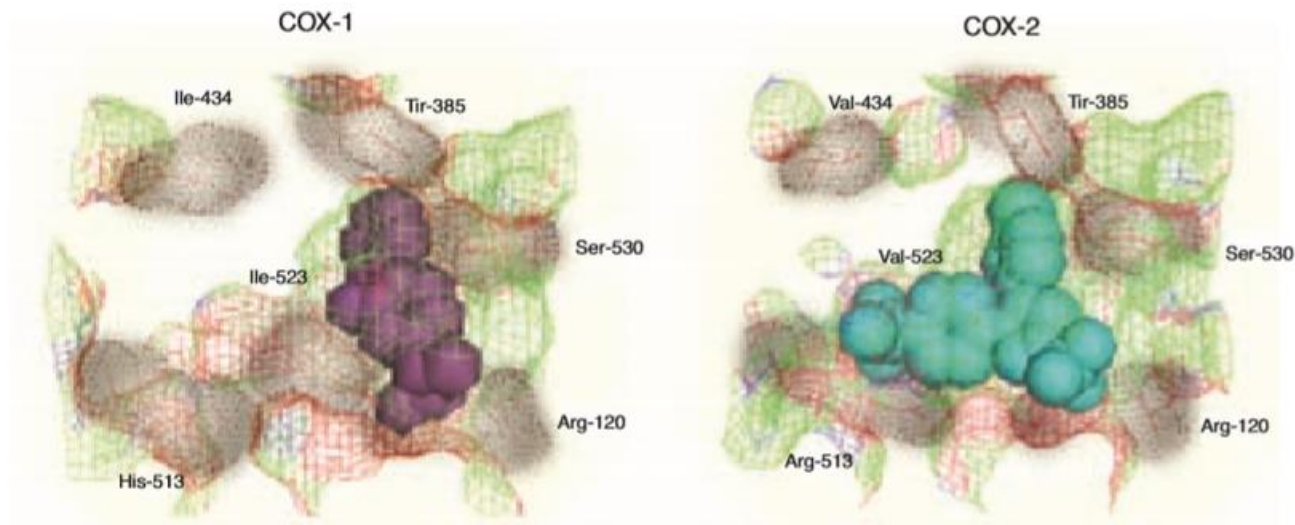
Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición (2011).

Los principales efectos terapéuticos de los NSAID se derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG. La primera enzima en la vía sintética de la PG es la COX, también conocida como PG G/H sintasa. Esta enzima convierte a AA en los productos intermediarios inestables PGG₂ y PGH₂ y conduce a la producción de prostanoïdes, TxA₂ y diversas PG. Hay dos formas de COX, COX-1 y COX-2. La COX1, que se expresa de manera inespecífica en la mayor parte de las células, es la fuente dominante (pero no exclusiva) de prostanoïdes para las funciones orgánicas, como la citoprotección epitelial gástrica y la hemostasia.

Por el contrario, la COX-2, activada por las citocinas, las fuerzas de cizallamiento y los factores que favorecen tumores, es la fuente más importante de formación de prostanoïdes en la inflamación, y tal vez, en el cáncer. Sin embargo, las dos enzimas contribuyen a la generación de prostanoïdes autorreguladores y homeostáticos, y las dos pueden contribuir a la formación de prostanoïde en los síndromes de inflamación humana y dolor.

Es importante que la COX-1 se exprese como la isoforma inespecífica dominante en las células epiteliales gástricas, y se piensa que es la principal fuente de formación de PG citoprotectora. La inhibición de la COX-1 en este lugar se considera que contribuye en gran parte a los efectos secundarios gástricos que complican el tratamiento con NSAID tradicionales, por lo que proporciona el fundamento para la creación de NSAID específicos para la inhibición de la COX-2. (Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. 2012).

Figura 6. Bases estructurales de la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)



Nota: Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición (2011).

Se muestran los centros activos de la COX-1 y la COX-2 cristalizados con el inhibidor no selectivo flurbiprofeno (COX-1) (Picot et al., 1994), y el inhibidor de la COX-2 en etapa experimental SC-558 (Kurumbail et al., 1996). El centro activo de la COX-2 se caracteriza por una bolsa lateral más grande, que puede dar cabida a moléculas con cadenas laterales más voluminosas que la COX-1. (Cortesía del Dr. Vineet Sangar).

Por lo tanto, estos dos fármacos, el diclofenaco y la dexametasona, bloquean la síntesis de muchas sustancias, las cuales son indispensables para el correcto funcionamiento del organismo:

- Inhiben la síntesis de las prostaglandinas, que son las sustancias encargadas de la respuesta inflamatoria, protegen la mucosa gastrointestinal, regulan la homeostasia y activan la eliminación de sustancias por vía renal. Es por esto que los antiinflamatorios no esteroideos, como el diclofenaco, al inhibir la ciclooxigenasa 1, producen daños a nivel gastrointestinal y renal.
- Bloquean la síntesis del tromboxano A₂, que interviene en los procesos de coagulación y agregación plaquetaria, actuando como poderosos vasoconstrictores, favoreciendo la cicatrización de heridas.

- Bloquean la síntesis de prostaciclina, una sustancia que previene la formación y agregación plaquetaria, que actúa como vasodilatador y actúa opuesto al tromboxano.

Entonces, a nivel bioquímico y fisiológico, existe suficiente documentación científica que comprueba el efecto tóxico adicional provocado por la mezcla de estas dos sustancias, inhibiendo las prostaglandinas. (Laine, 2011).

Diclofenaco sódico

Su categoría es un antiinflamatorio no esterooidal; es un derivado del ácido fenilacético. La droga se encuentra estructuralmente relacionada con el meclofenamato y al ácido mefenámico. Es un derivado del ácido 2-aminobenceneacético. Se tiene la presentación de diclofenaco sódico 75mg, solución inyectable, ampolla con 3mL. La solución estéril para la inyección tiene un pH 7.8 a 9.0. Entre los excipientes, que podría tener la formulación de la solución del diclofenaco sódico, destacan el alcohol bencílico como preservante, el metabisulfito de sodio, el manitol y el propilenglicol.

Para su estabilidad, las ampollas deben almacenarse a temperaturas entre 15 °C y 25 °C y protegerse de la luz; su administración es por la vía IM profunda, en el cuadrante superior externo del glúteo. Precauciones y/o recomendaciones del fármaco: se han reportado trastornos en el lugar de la inyección, como dolor e induración locales, y en caso aislados abscesos y necrosis local; debido a la importancia de las prostaglandinas para el mantenimiento del flujo sanguíneo renal, se recomienda tomar precauciones especiales en pacientes con deterioro de la función cardiaca o renal, en ancianos, en pacientes tratados con diuréticos y en aquellos con depleción del volumen extracelular de cualquier causa, como, por ejemplo, en la fase perioperatoria o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores; en la administración del diclofenaco sódico inyectable la presencia del metabisulfito sódico puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad aisladas, sobre todo en pacientes con asma, las cuales pueden manifestarse como ataque asmático agudo, obnubilación de la conciencia o shock. (Casares, G., 2013).

El problema no es porque se mezclen las dos sustancias en la misma jeringa; el problema es porque al ingresar las dos juntas al organismo, bloquean sustancias responsables del dolor y la inflamación, pero que a la vez también son necesarias porque ejercen otras funciones fisiológicas.

Según la Caja Costarricense de Seguro Social:

Para la mezcla en particular de diclofenaco-dexametasona no procede la combinación de ambos Medicamentos en una misma jeringa para su aplicación por vía intramuscular, dado que constituye una mala práctica de administración de medicamentos. Por lo tanto, no se deben de aplicar. El uso de esta combinación no está documentado científicamente y expone al paciente a mayores reacciones adversas atribuibles a ambos medicamentos.

Por tanto, debe tenerse en consideración que, ante cualquier complicación derivada de utilizar esta combinación, que pueda inducir una acción legal por mal praxis, compete Toda la responsabilidad al médico prescriptor y al personal de Enfermería/Inyectables, extendida a los profesionales en Farmacia, por no acatar estas indicaciones y recomendaciones del Comité Central de Farmacoterapia; en tanto que la Institución no compartirá la responsabilidad por el mal uso de estos productos. (Caja Costarricense de Seguro Social, 2010).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el área de Farmacia, tanto en la comunidad como a nivel hospitalario, el uso de multidosis de fármacos es común para el alivio de ciertas patologías y sintomatologías; estas multidosis pueden ser por diferentes vías de administración, siendo las más frecuentes las vías orales y la intramuscular. Entre las consultas más habituales a los regentes de farmacias en general, está la famosa combinación que denominan “la parejita”, que se compone de los fármacos Dexametasona Fosfato y Diclofenaco Sódico; estos deben administrarse al paciente vía intramuscular; la aplicación de los mismos conviene hacerse por medio de un inyectable en un glúteo y el otro inyectable en el otro glúteo, aunque algunas veces los pacientes le solicitan al regente que sean aplicados en la misma jeringa, para evitar doble punción.

Este estudio de observación de laboratorio in vitro propone aplicar, en un equipo de simulación, los medicamentos Diclofenaco Sódico y Dexametasona Fosfato, por separado y de manera simultánea en una misma jeringa, tomar muestras a intervalos de tiempo durante 65 minutos; posteriormente medir en el espectrofotómetro dichas muestras para obtención de las absorbancias y, consecutivamente, calcular las concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos.

Técnicas e instrumentos utilizados

Análisis in vitro de laboratorio.

Se ha elaborado un análisis de laboratorio a nivel in vitro, del uso por separado y combinados en una misma jeringa de estos dos fármacos, para medir sus niveles plasmáticos y analizar si se evidencia alguna alteración de estos; para este fin se utilizó, como medio simulando el plasma sanguíneo humano, una solución de Hidróxido de Sodio (NaOH) a una concentración de 0,001M. Se realizó la comparación farmacocinética, en un modelo monocompartimental, de la dexametasona fosfato y el diclofenaco sódico, por sí solos, en jeringas separadas y en su combinación en una sola jeringa.

Materiales utilizados

Equipo

- 1 balón aforado de 100 mL.
- 6 balones aforados de 25 mL.
- 1 pipeta graduada de 1,0 mL, 2,0 mL y 3,0 mL.
- 1 probeta de 100 mL.
- 10 jeringas de 5cc.
- 20 jeringas de 10cc.
- 1 pizeta.
- Equipo de simulación cinética.

- Cronómetro.
- Espectrofotómetro UV-Visible

Reactivos:

- Ampollas inyectables de los fármacos: Alin y Dexametasona genérico, Diclofenaco genérico, Voltarén y Berifen.
- 2 L de Hidróxido de Sodio al 0,001M.
- Agua destilada.

Procedimiento ejecutado

Disolución Madre de Dexametasona Fosfato.

Se realizó una solución madre con una ampolla de dexametasona fosfato con una concentración de 4mg/ml, la cual se trasvasó a un balón de 100mL y se aforó con hidróxido de sodio a 0,001M.

Disolución Madre de Diclofenaco Sódico.

Se realizó una solución madre con una ampolla de diclofenaco sódico con una concentración de 75mg/3ml, la cual se trasvasó a un balón de 100mL y se aforó con hidróxido de sodio a 0,001M.

Determinación de longitud de onda para la Dexametasona Fosfato.

Se buscó, en la USP 38, en la monografía correspondiente a la Dexametasona Fosfato, la longitud de onda para este fármaco en el espectrofotómetro, la cual indicó que la longitud de onda idónea para la lectura era de 254 nm. De una disolución madre del fármaco se tomó una muestra de 10 mL aproximadamente, se trasvasó en las cubetas de cuarzo del espectrofotómetro. Se realizó un barrido de longitudes de onda en el UV, desde 200 nm a 300 nm, para determinar la longitud de onda ideal para la lectura de la Dexametasona Fosfato, donde se determinó que la longitud de onda idónea es de 230 nm para estas muestras. (USP 38, 2015).

Determinación de longitud de onda para el Diclofenaco Sódico.

Se buscó en la USP 38, en la monografía correspondiente a la Diclofenaco Sódico, la longitud de onda para este fármaco en el espectrofotómetro, la cual indicó que la longitud de onda idónea para la lectura iba de 254 nm a 276 nm. De una disolución madre del fármaco se tomó una muestra de 10 mL aproximadamente, se trasvasó en las cubetas de cuarzo del espectrofotómetro. Se realizó un barrido de longitudes de onda en el UV, desde 220 nm a 320 nm, para determinar la longitud de onda ideal para la lectura del diclofenaco sódico, donde se determinó que la longitud de onda idónea es de 260 nm para estas muestras. (USP 38, 2015).

Primera prueba: Obtención de la Curva de Calibración para la Dexametasona Fosfato

1. Se determinó aproximadamente la concentración máxima de la Dexametasona Fosfato, tomando en cuenta la concentración del fármaco 4mg/mL y volumen total del beaker (que representa el modelo mono compartimental) de 2 litros y la concentración mínima tomando en cuenta la concentración del fármaco 4mg/mL y el volumen máximo que gasta aproximadamente en el proceso de 4,5 litros.

2. Del rango de concentraciones máximas y mínimas determinadas en el punto anterior, se partió para realizar el rango de concentraciones necesarias para la curva, donde se tomaron alícuotas de la solución madre de 0,5mL, 1mL, 1,5mL, 2mL y 2,5mL.
3. Se tomaron de cada solución madre alícuotas de 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL, 2 mL y 2,5 mL y se colocaron en balones de 25ml, al 150%,120%, 100%,70% y 50% de las concentraciones.
4. Se procedió a leer las muestras en el UV, a longitud de onda de 230 nm para Dexametasona Fosfato.
5. Después de obtener los datos de las absorbancias correspondientes, se obtuvo la respectiva ecuación de la recta para el cálculo de las concentraciones.

Segunda prueba: Obtención de la Curva de Calibración para la Diclofenaco Sódico

1. Se determinó aproximadamente la concentración máxima del diclofenaco sódico tomando en cuenta la concentración del fármaco 25mg/mL y volumen total del beaker (que representa el modelo monocompartimental) de 2 litros y la concentración mínima, tomando en cuenta la concentración del fármaco 25mg/mL y el volumen máximo que gasta aproximadamente en el proceso de 4,5 litros; de ahí se partió para realizar el rango de concentraciones necesarias para la curva, donde se tomaron alícuotas de la solución madre de 0,5mL, 1mL, 1,5mL, 2mL y 2,5mL.
2. Del rango de concentraciones máximas y mínimas, determinadas en el punto anterior, se partió para realizar el rango de concentraciones necesarias para la curva, donde se tomaron alícuotas de la solución madre de 0,5mL, 1mL, 1,5mL, 2mL y 2,5mL.
3. Se tomaron, de cada solución madre, alícuotas de 0,5mL, 1mL, 1,5mL, 2mL y 2,5mL, y se colocaron en balones de 25ml, al 150%,120%, 100%,70% y 50% de las concentraciones.
4. Se procedió a leer las muestras en el UV a longitud de onda de 260 nm para Diclofenaco Sódico.
5. Después de obtener los datos de las absorbancias correspondientes, se obtuvo la respectiva ecuación de la recta para el cálculo de las concentraciones.

Ensamblaje del equipo de simulación.

1. Se alistó el organismo (equipo de simulación); para esto se colocó la barra magnética de agitación y se ajustaron las mangueras que simulan el sistema venoso dentro del primer beaker de 2 L (Compartimento central); el beaker debe estar dentro de la tina plástica y sobre el agitador magnético.
2. Se preparó el sistema de eliminación en el segundo beaker; para esto se conectó la bomba de inmersión al sistema de mangueras, para el proceso de eliminación, y se colocó en la parte superior de la mesa de trabajo.
3. Se aseguró que la manguera que proviene del sistema de eliminación se encontrara orientada, de modo que en todo momento la disolución de NaOH proveniente de ella cayera dentro del beaker que simulaba el compartimento central.
4. Se pusieron en posición la bomba de inmersión; para esto se debió ajustar con una prensa universal a un soporte, de modo que la hélice estuviera de 3 a 5 cm por debajo del borde del beaker y que no tocara el fondo del mismo.
5. Se debieron sujetar las mangueras a la bomba, y posteriormente se adicionó el NaOH 0.001 M (sangre) al beaker, hasta llenarlo completamente.
6. Seguidamente se encendió la bomba, asegurándose de que no hubiese burbujas dentro de las mangueras que salían de la bomba.
7. Se llenó el sistema de eliminación con la disolución de NaOH, y se ajustó la eliminación a 50 mL/min.

Segunda Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Diclofenaco Sódico de forma individual

1. Se ensambló un equipo de laboratorio de la manera descrita anteriormente, en “Ensamblaje del equipo de simulación”; se utilizó un modelo monocompartimental para una administración extravasal; en este caso, la vía intramuscular.
2. Se colocó la barra magnética de agitación regulada a 300 revoluciones por minuto (RPM).
3. Se encendieron las bombas de los beakers 1 y 2, el que simulaba el organismo y el que simulaba la eliminación respectivamente.

4. Posteriormente se ajustó el sistema de filtros de goteo a una velocidad de 20gts/min.
5. En este momento se administró la ampolla de concentración de 75mg/3mL del Diclofenaco Sódico, por separado, cargada en diferentes jeringas.
6. Esta parte se realizó para todas las presentaciones de Diclofenaco Sódico: Voltarén, Berifen y Diclofenaco Sódico genérico por separado, siguiendo los mismos puntos del 2.1 al 2.6.
7. Se tomaron muestras del sistema a los tiempos de 1,2,4,6,8,10,15,20, 25,30, 35, 40, 45,50, 55, 60, y 65 minutos.
8. Estas muestras se leyeron en el UV, a una longitud de onda de 260 nm, la cual fue determinada para este fármaco, como se mencionó anteriormente en el procedimiento de la “Determinación de longitud de onda para el Diclofenaco Sódico”.
9. Luego, en Excel, con los datos obtenidos de las absorbancias de las muestras, se calcularon las concentraciones plasmáticas, se graficó el comportamiento de concentraciones vs. tiempo, y se determinaron los parámetros farmacocinéticos para la administración extravasal.

Tercera Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Dexametasona Fosfato de forma individual

1. Se ensambló un equipo de laboratorio de la manera descrita anteriormente, en “Ensamblaje del equipo de simulación”; se utilizó un modelo monocompartimental para una administración extravasal; en este caso, vía intramuscular.
2. Se colocó la barra magnética de agitación regulada a 300 revoluciones por minuto (RPM).
3. Se encendieron las bombas de los beakers 1 y 2, el que simulaba el organismo y el que simulaba la eliminación respectivamente.
4. Posteriormente se ajustó el sistema de filtros de goteo a una velocidad de 20gts/min.
5. En este momento se administró la ampolla de concentración de 4mg/1mL de la Dexametasona Fosfato, por separado, cargada en diferentes jeringas.
6. Esta parte se realizó para todas las presentaciones de Dexametasona Fosfato: Alin y Dexametasona Fosfato genérico por separado, siguiendo los mismos puntos del 2.1 al 2.6.
7. Se tomaron muestras del sistema a los tiempos de 1,2,4,6,8,10,15,20, 25,30, 35, 40, 45,50, 55, 60, y 65 minutos.

8. Estas muestras se leyeron en el UV a una longitud de onda de 230 nm, la cual fue determinada para este fármaco, como se mencionó anteriormente en el procedimiento de la “Determinación de longitud de onda para el Dexametasona Fosfato”.
9. Luego, en Excel, con los datos obtenidos de las absorbancias de las muestras, se calcularon las concentraciones plasmáticas, se graficó el comportamiento de concentraciones vs. tiempo y se determinaron los parámetros farmacocinéticos para la administración extravasal.

Cuarta Prueba: Determinación de parámetros farmacocinéticos para Diclofenaco Sódico, Dexametasona Fosfato de forma simultánea

1. Se ensambló un equipo de laboratorio, de la manera descrita anteriormente en “Ensamblaje del equipo de simulación”; se utilizó un modelo monocompartimental para una administración extravasal: en este caso, vía intramuscular.
2. Se colocó la barra magnética de agitación regulada a 300 revoluciones por minuto (RPM).
3. Se encendieron las bombas de los beakers 1 y 2, el que simulaba el organismo y el que simulaba la eliminación respectivamente.
4. Posteriormente se ajustó el sistema de filtros de goteo a una velocidad de 20gts/min.
5. En este momento se administraron las ampollas de Dexametasona Fosfato de concentración 4mg/1mL y Diclofenaco Sódico de concentración 75mg/3mL, cargadas en la misma jeringa.
6. Esta parte se realizó en seis sistemas diferentes siguiendo los mismos puntos del 3.1 al 3.5, haciendo las siguientes combinaciones de los fármacos: Alin-Diclofenaco sódico genérico, Alin-Voltarén, Alin-Berifen, Dexametasona fosfato genérico-Diclofenaco sódico genérico, Dexametasona fosfato genérico-Voltarén y Dexametasona fosfato genérico-Berifen.
7. Se tomaron muestras en los 6 sistemas a los tiempos de 1,2,4,6,8,10,15,20, 25,30, 35, 40, 45,50, 55, 60 y 65 minutos.
8. Estas muestras se leyeron en el UV a longitudes de onda de 230 nm para la Dexametasona Fosfato y 260 nm para Diclofenaco Sódico.

9. Luego, en Excel, con los datos obtenidos de las absorbancias de las muestras, se calcularon las concentraciones plasmáticas, se graficó el comportamiento de concentraciones vs. tiempo y se determinaron los parámetros farmacocinéticos para la administración extravasal.

Hojas de cálculo Microsoft Excel 2018

Este programa permite la manipulación y reproducción de los resultados obtenidos experimentalmente, usando la aplicación de fórmulas determinadas. La información recopilada de las pruebas con los fármacos está en la hoja de cálculo, de manera tal que, al llenar las casillas con las absorbancias logradas de cada muestra, con estas se obtuvieron las concentraciones en mg/mL y los logaritmos naturales de las mismas, tomando en cuenta los valores de las curvas de calibración del Diclofenaco Sódico y la Dexametasona Fosfato.

De esta forma, posteriormente se pudieron obtener las gráficas de las curvas de niveles plasmáticos simulados de cada fármaco.

Implementación de grupo de opinión de farmacéuticos

- ¿Por qué grupo focal?
Se escogió esta técnica de tipo cualitativo, ya que permitiría obtener la percepción y opiniones del público escogido acerca del tema de la administración concomitante, y separada de los fármacos Diclofenaco Sódico y Dexametasona Fosfato.
- Objetivo al que va ligado
Conocer la percepción de los farmacéuticos comunitarios sobre la administración de diclofenaco sódico y dexametasona, simultánea y por separado.
- Participantes: sus características geográficas y en general
Profesionales en Farmacia, graduados hace 5 años o más en la carrera, que hayan regentado en farmacias de comunidad mínimo 2 años, hombre o mujer, que edades oscilen entre 30 y 60 años, que residan en la Gran Área Metropolitana (GAM).
- ¿Por qué se eligieron?

Este grupo se eligió porque tiene las características y conocimientos profesionales acerca del tema, además de ser los especialistas del área de Ciencias de Salud en fármacos: su vía de administración, su aplicación, sus posibles efectos secundarios al paciente, sus interacciones con otros medicamentos si las hubiese, con alimentos y otras sustancias, la dosis que se debe administrar y el uso terapéutico que se le debe dar al medicamento.

- Tiempo de duración

El grupo focal tiene una duración de 1 hora.

- Procesamiento: si se hizo una guía

Presentación de resultados.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Resultados y discusión de pruebas de laboratorio de análisis in vitro

Hallazgos relacionados con la administración concomitante y por separado del diclofenaco sódico y dexametasona fosfato a nivel químico.

Tal y como se estableció en la introducción de este escrito, el fin del proyecto consistió en la observación in vitro del efecto de la dosis administrada individualmente y combinada de los fármacos Diclofenaco Sódico y Dexametasona Fosfato, sobre los niveles plasmáticos simulados. Para ese efecto, la primera etapa correspondió al establecimiento de las curvas de calibración de los medicamentos a emplear en el análisis.

En este análisis de laboratorio, a nivel in vitro, a través de un equipo de simulación de la circulación sanguínea y plasmática humana, se realizaron tomas de muestras del medio a ciertos intervalos de tiempo, y posteriormente midiendo las absorbancias de dichas muestras en el Espectrofotómetro UV visible.

Las curvas de calibración, del Diclofenaco Sódico y Dexametasona Fosfato, se obtuvieron a longitudes de onda de 260 nm y 230 nm, respectivamente. Estas mostraron un buen ajuste lineal, ya que revelaron buenos coeficientes de correlación. Los resultados de esta etapa se muestran en las tablas 6 y 7.

Tabla 5. Curva de Calibración para el Análisis del Diclofenaco Sódico

Patrón	C (mg/mL)	Absorbancia
1	0,0050	0,128
2	0,0070	0,161
3	0,0100	0,237
4	0,0120	0,290
5	0,0150	0,354
Coeficiente de correlación	0,9982	
Intercepto	0,0060	
Pendiente	23,26	

Nota: Elaboración propia, 2019.

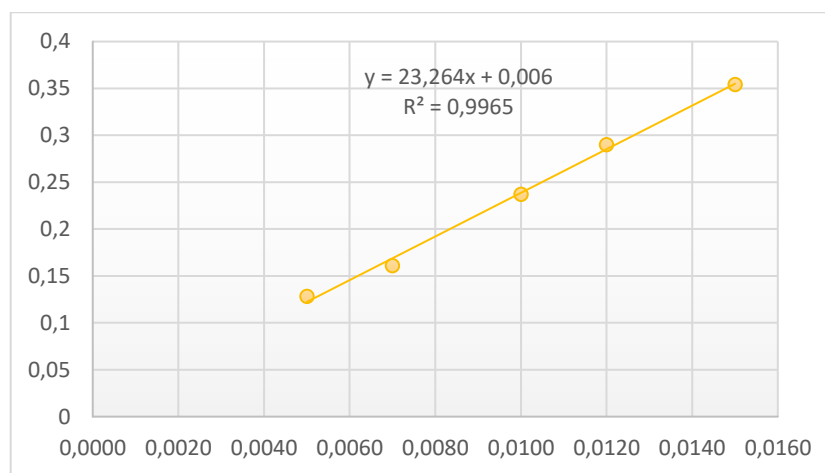
Tabla 6. Curva de Calibración para el Análisis de la Dexametasona Fosfato

Patrón	C (mg/mL)	Absorbancia
1	0,0008	0,032
2	0,00112	0,063
3	0,0016	0,103
4	0,00192	0,139
5	0,0024	0,175
Coeficiente de correlación	0,9985	
Intercepto	-0,0390	
Pendiente	90,20	

Nota: Elaboración propia, 2019.

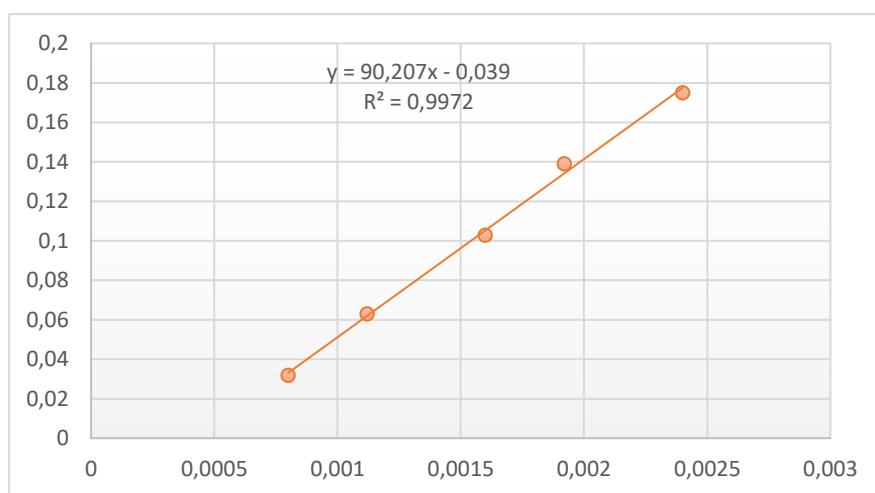
Como se puede observar en las figuras 7 y 8, los resultados de la linealidad de los datos que se obtuvieron muestran un buen ajuste aplicando la regresión lineal, observándose claramente que los dos casos se cumplen con la Ley de Lambert -Beer, que expresa la relación entre absorbancia de luz monocromática (de longitud de onda fija) y concentración de un cromóforo en solución.

Figura 7. Curva de Calibración del Diclofenaco Sódico



Nota: Elaboración propia, 2019.

Figura 8. Curva de Calibración de Dexametasona Fosfato



Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con el Alin

Una vez establecidas las curvas de calibración respectivas, la siguiente etapa correspondió a la primera cinética del Diclofenaco Sódico genérico. En este punto se ensambló el sistema que simulaba el organismo para la administración parenteral extravasal, a través del procedimiento descrito en la metodología. Una vez armado este equipo, se administraron 3mL del fármaco y se tomaron muestras según el programa de tiempo establecido para el análisis farmacocinético. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 8.

Tabla 7. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis

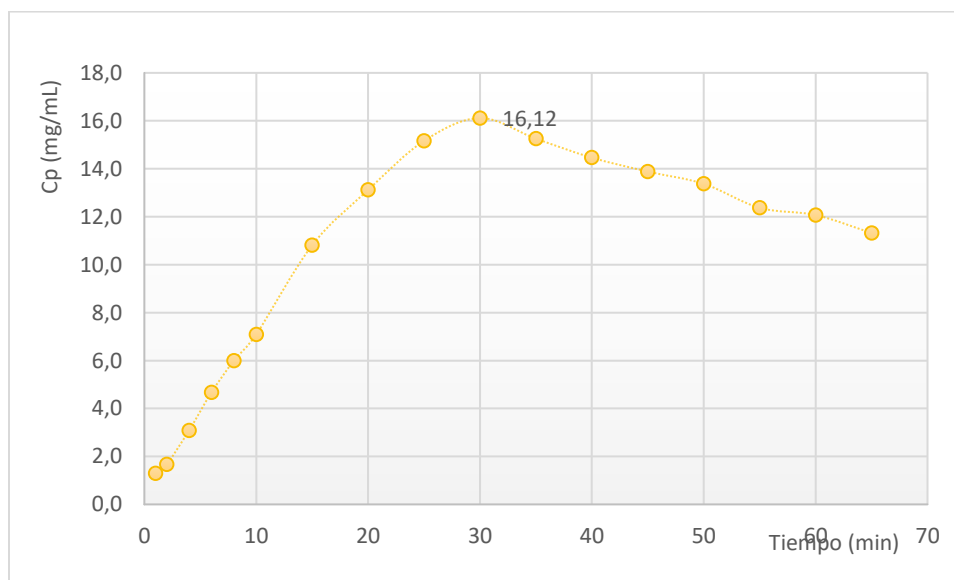
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	1,297	0,260
2	1,669	0,512
4	3,088	1,128
6	4,670	1,541
8	5,996	1,791
10	7,090	1,959
15	10,81	2,381
20	13,12	2,574
25	15,16	2,719
30	16,12	2,780
35	15,26	2,725
40	14,46	2,672
45	13,88	2,631
50	13,37	2,593
55	12,37	2,515
60	12,07	2,491

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
65	11,32	2,427

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 9 se observa una serie de datos que se ajustan a lo esperado de niveles plasmáticos luego de la administración extravasal de un fármaco; en la primera etapa un incremento hasta un valor máximo para luego dar lugar a la disminución de estas concentraciones; tanto el proceso de absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer orden, regidas por la constante de absorción (K_a) y la constante de eliminación (K_{el}). Se podría decir que, en los primeros tiempos tras la administración, la concentración del fármaco remanente en el lugar de absorción es superior a la existente en el plasma; posteriormente, de acuerdo con el concepto de la cinética de primer orden, inicialmente la velocidad de absorción es superior a la de eliminación en la curva. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 9. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Una vez que se determinaron las concentraciones plasmáticas y se obtuvieron las gráficas de la concentración en función de tiempo, se procedió a calcular los parámetros farmacocinéticos de este modo de administración: la constante de eliminación (K_{el}), la constante de absorción (K_a), el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y la concentración plasmática máxima ($C_{p\acute{m}ax}$). Para esto se consideró el método de retroproyección de residuales. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 9, que corresponden a los parámetros farmacocinéticos del Diclofenaco Sódico.

Cuando fue administrado en el equipo de simulación de manera individual. Se observa que el valor de la constante de eliminación (K_{el}) es menor al valor de la constante de absorción (K_a), lo que se ajusta a lo esperado; no obstante, se encuentra reportado en la literatura que, para el cálculo de la constante de absorción, por el método de los residuales K_a debe ser ≥ 3 veces que la K_{el} (Gibaldi, M. y Perrier, D., 2006). Por esta razón no se consideró conveniente emplear este método, debido a que la relación fue menor al recomendado; sino utilizar el análisis visual superponiendo las gráficas de las curvas de niveles plasmáticas obtenidas.

Tabla 8. Parámetros Farmacocinéticos del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado de Forma Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,00980
k_a / min^{-1}	0,01644
$C_{p\acute{m}ax} / \text{mgL}^{-1}$	4,207
$t_{m\acute{a}x} / \text{min}^{-1}$	77,93

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 10 se muestran las concentraciones plasmáticas simuladas de Diclofenaco Sódico genérico administrado de forma combinada con Alin, donde se observa que el comportamiento de dichas concentraciones obtenidas va de manera ascendente con el pasar del

tiempo, llegando a una máxima concentración de las muestras tomadas a los 15 minutos, a partir de la cual se inicia un descenso en ellas, lo que indica que en este punto el proceso de eliminación es más relevante que el de absorción.

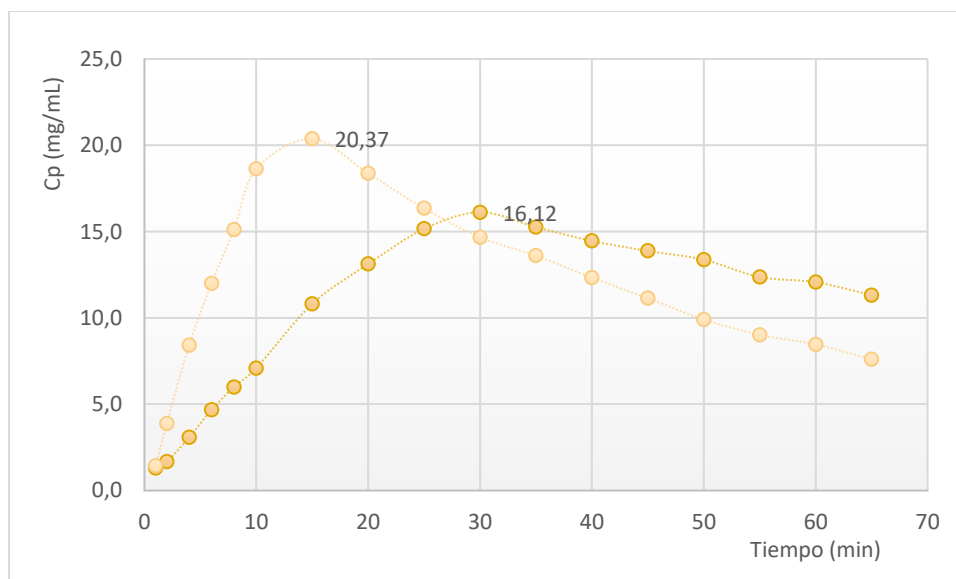
Tabla 9. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Primer Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	1,436	0,362
2	3,879	1,356
4	8,416	2,130
6	12,00	2,485
8	15,12	2,716
10	18,63	2,925
15	20,37	3,014
20	18,37	2,911
25	16,35	2,794
30	14,67	2,686
35	13,60	2,610
40	12,32	2,512
45	11,14	2,410
50	9,905	2,293
55	9,021	2,200
60	8,462	2,136
65	7,601	2,028

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 10 se muestran las curvas de los niveles plasmáticos del Diclofenaco Sódico genérico, tanto individual como combinada. En esta figura se visualiza un aumento en los niveles plasmáticos del Diclofenaco Sódico cuando se administra combinado con el corticoesteroide, además de una disminución en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima, ya que pasó de 30 a 15 minutos, lo que exterioriza que cuando se usan de manera simultánea y cargados en la misma jeringa, la concentración del antiinflamatorio no esteroideo tiende a aumentarse.

Figura 10. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 11 se puede observar que los valores obtenidos de las constantes de eliminación y de absorción son mayores cuando el Diclofenaco Sódico genérico ha sido combinado con el Alin, en comparación con los obtenidos cuando el fármaco se administró por separado. En cuanto a su concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$) también tiene un aumento en su valor, y su tiempo máximo de absorción es de menor valor, lo que denota que requiere de menos tiempo para alcanzar su $C_{p_{máx}}$.

Tabla 10. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con Alin, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00980	0,01944
k_a / min^{-1}	0,01644	0,03269
$C_{p_{\max}} / \text{mgL}^{-1}$	4,207	5,201
$t_{\max} / \text{min}^{-1}$	77,93	39,22

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico

Se puede observar, en la tabla 12, que al igual que en el caso del Diclofenaco Sódico, las concentraciones plasmáticas simuladas obtenidas para el Alin en la primera prueba experimentan un aumento con el tiempo, y después de alcanzada su concentración plasmática máxima empiezan a descender, un comportamiento farmacocinético normal y esperado para una administración extravasal.

Tabla 11. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Individual, Primer Análisis

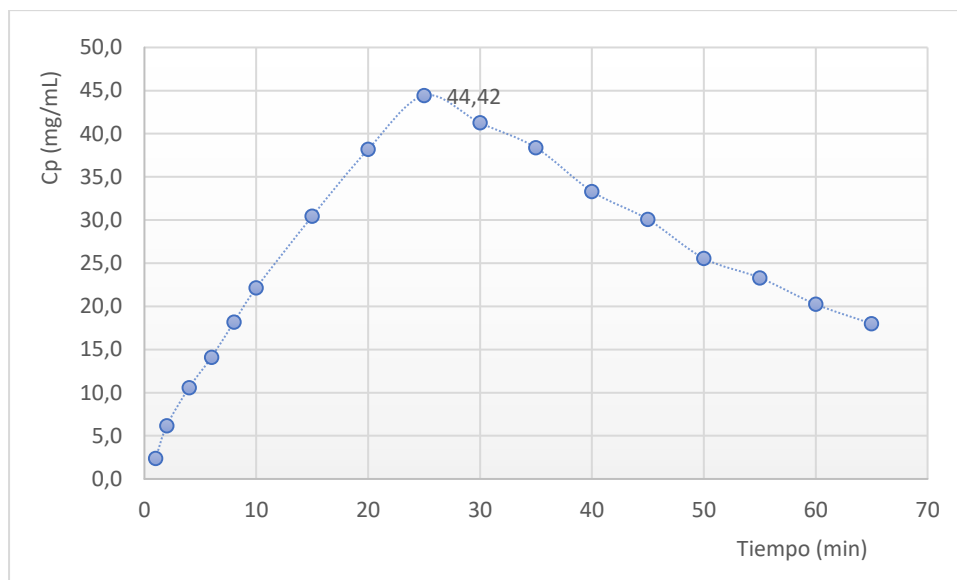
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	2,384	0,869
2	6,173	1,820
4	10,59	2,360
6	14,11	2,647
8	18,17	2,900
10	22,14	3,097
15	30,44	3,416

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
20	38,20	3,643
25	44,42	3,794
30	41,26	3,720
35	38,38	3,647
40	33,33	3,506
45	30,08	3,404
50	25,57	3,241
55	23,31	3,149
60	20,25	3,008
65	17,99	2,890

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 11, donde se percibe el comportamiento del fármaco en el primer análisis, se puede observar que el Alin presenta una curva que va de forma ascendente, donde la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación. Alcanza su máxima concentración muestreada a los 25 minutos aproximadamente, siendo de 44,42 mg/mL. Este punto es la parte del proceso donde se igualan las velocidades de absorción y eliminación. En dicha curva después empiezan a descender las concentraciones, lo que muestra que la velocidad de eliminación es superior a la velocidad de absorción, y en el último tramo de la curva se muestra el proceso prioritario de eliminación. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 11. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida luego de la Administración Parenteral Extravasas Individual del Alin, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos arrojados en el laboratorio para el Alin administrado individualmente se muestran en la tabla 13, donde se observa que el valor de la constante de absorción (K_a) es mayor que el de la constante de eliminación (K_{el}); la concentración máxima calculada teóricamente es mayor a la que se puede observar en el análisis visual en la figura 11 y, en cuanto al tiempo máximo de absorción, el calculado teóricamente es menor al que se presenta en el análisis visual en la figura 11.

Tabla 12. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,02439
k_a / min^{-1}	0,11734
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	51,67
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	20,79

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 14 se muestran las concentraciones plasmáticas simuladas del Alin combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, donde se observa que el comportamiento de dichas concentraciones plasmáticas obtenidas inicia con el valor de la concentración de la primera muestra negativa, lo que deduce que a ese tiempo el fármaco no estaba suficientemente distribuido en el medio de simulación; entonces, este tiempo no se tomó en cuenta en la curva, sino como tiempo de remanencia del fármaco. Seguidamente los valores van de manera ascendente con el pasar del tiempo, llegando a una máxima concentración a los 15 minutos, para después iniciar un descenso en ellas, mostrando que el proceso de eliminación se hace más relevante a esos tiempos más altos que el proceso de absorción.

Tabla 13. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Diclofenaco Sódico genérico, Primer Análisis

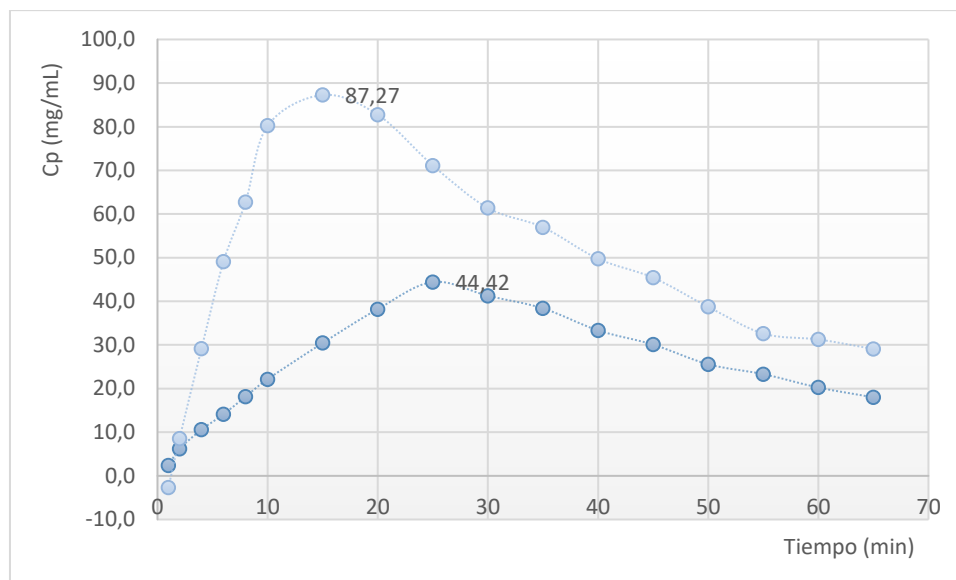
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	-2,667	-----
2	8,519	2,142
4	29,18	3,373
6	49,11	3,894
8	62,73	4,139
10	80,23	4,385

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
15	87,27	4,469
20	82,76	4,416
25	71,12	4,264
30	61,38	4,117
35	56,96	4,042
40	49,74	3,907
45	45,41	3,816
50	38,74	3,657
55	32,60	3,484
60	31,25	3,442
65	29,09	3,370

Nota: Elaboración propia, 2019.

Se observa, en la figura 12, correspondiente a los niveles plasmáticos simulados del Alin administrado individualmente de forma combinada con el Diclofenaco Sódico, que **ambos** presentan una ascendencia en los primeros tiempos, lo que revela que el proceso de absorción es mayor al proceso de eliminación; en ambos casos se alcanza una concentración plasmática máxima ($C_{p_{m\acute{a}x}}$), con valores de 15 y 25 minutos, respectivamente; sin embargo, se observa que los valores de las concentraciones, incluidas la máximas, presentan un aumento. En el caso de la concentración plasmática máxima, es casi del doble cuando el fármaco se administra de manera combinada con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs); por último, en los dos casos, para el último tramo inician un descenso en sus concentraciones, demostrando que el proceso de eliminación es más relevante que el proceso de absorción.

Figura 12. Curva de Niveles Plasmáticos Simulados Obtenida Luego de la Administración Parenteral Extravascular del Alin combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 15 se observan los valores de K_{el} , K_a , $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{p_{m\acute{a}x}}$ correspondientes al Alin, cuando fue administrado concomitantemente en la misma jeringa con el Diclofenaco Sódico genérico; estos valores, calculados teóricamente a través de las ecuaciones farmacocinéticas, difieren de los calculados cuando el fármaco se encontraba de manera separada en la administración; sus valores son superiores en cuanto a la absorción, eliminación y concentración plasmática máxima, mientras que el tiempo máximo de absorción presenta un valor menor.

Tabla 14. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,02439	0,02373
k_a / min^{-1}	0,11734	0,18847
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	51,67	79,60
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	20,79	12,58

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con el Alin

Los parámetros farmacocinéticos varían relativamente poco de un análisis a otro, ya que las dos pruebas se realizaron en diferentes días; esto pudo producir alguna variación en el flujo del equipo, a pesar de haberse usado el mismo equipo de simulación, las mismas mangueras para el flujo, de que las regulaciones de eliminación y goteo fueron siempre las mismas para cada corrida; sin embargo, en los dos días pudo haber una variable en cuanto a la profundidad en que se colocaron las bombas de emersión, la jeringa de inyección extravasal y las mangueras de la eliminación.

En la tabla 16 se puede observar que las concentraciones de Diclofenaco Sódico genérico van en ascenso al pasar del tiempo; en determinado lapso llegan a su concentración máxima, mostrando un valor de 16,53 mg/mL, donde tanto la absorción de fármaco como la eliminación se igualan. Posteriormente dichas concentraciones van en descenso, donde el proceso de eliminación del fármaco es más relevante que el proceso de absorción.

Tabla 15. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis

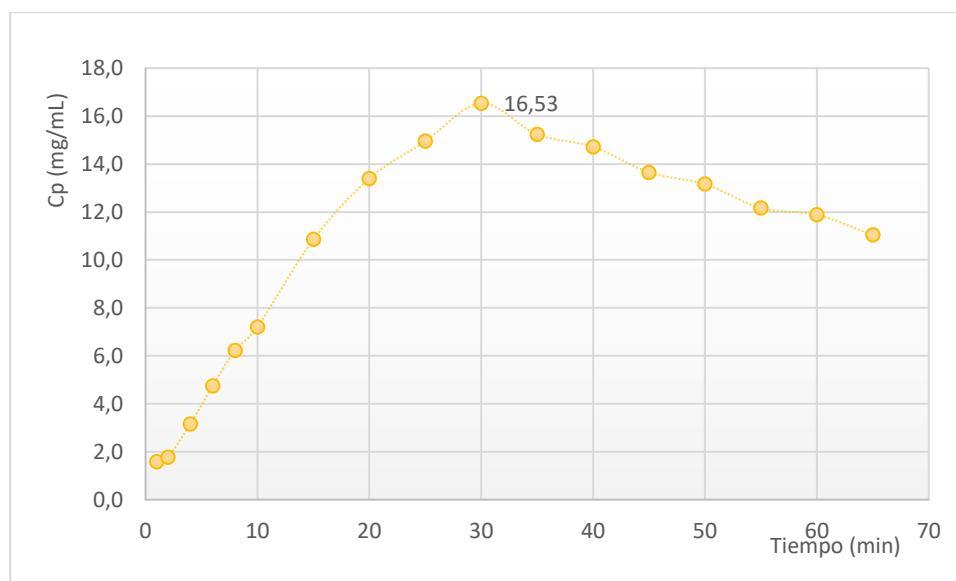
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	1,576	0,455
2	1,762	0,566
4	3,158	1,150
6	4,740	1,556
8	6,229	1,829
10	7,206	1,975
15	10,86	2,385
20	13,39	2,595
25	14,95	2,705
30	16,53	2,805
35	15,23	2,723
40	14,72	2,689
45	13,65	2,614
50	13,16	2,577
55	12,16	2,498
60	11,88	2,475
65	11,04	2,402

Nota: Elaboración propia, 2019.

Para la figura 13, correspondiente a las pruebas de laboratorio realizadas al Diclofenaco Sódico genérico, se observa que el fármaco tiene un comportamiento normal extravasal, donde se puede notar su curva ascendente, donde en el primer tramo de la curva se denota que la velocidad de absorción es superior a la de eliminación; en sus puntos superiores se revela que las velocidades de absorción y eliminación se igualan, lo que corresponde a la concentración plasmática máxima

$C_{p_{\text{máx}}}$, y, por último, en la parte descendente de la curva se observa claramente que la velocidad de eliminación es superior a la de absorción.

Figura 13. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los datos presentados en la tabla 17, correspondientes al segundo análisis del Diclofenaco Sódico genérico, arrojan que el valor de la constante de absorción es mayor que el de la constante de eliminación, pero no de mayor relevancia; por otro lado, el cálculo teórico de la concentración máxima es muy inferior a la observada en el análisis visual en la figura 13, mientras que el cálculo del $t_{\text{máx}}$ fue mucho mayor al que se ve en la figura 13, del análisis visual del fármaco.

Tabla 16. Parámetros Farmacocinéticos del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,01077
k_a / min^{-1}	0,01712
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	72,99

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 18 se muestran los datos obtenidos de las concentraciones plasmáticas del Diclofenaco Sódico genérico cuando se combinó con el Alin, donde se observa que inician en niveles bajos y siguen un ascenso a través del paso del tiempo, para luego empezar un descenso en sus valores, lo que es un comportamiento de primer orden en una administración parenteral extravasal.

Tabla 17. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico combinado con Alin, Segundo Análisis

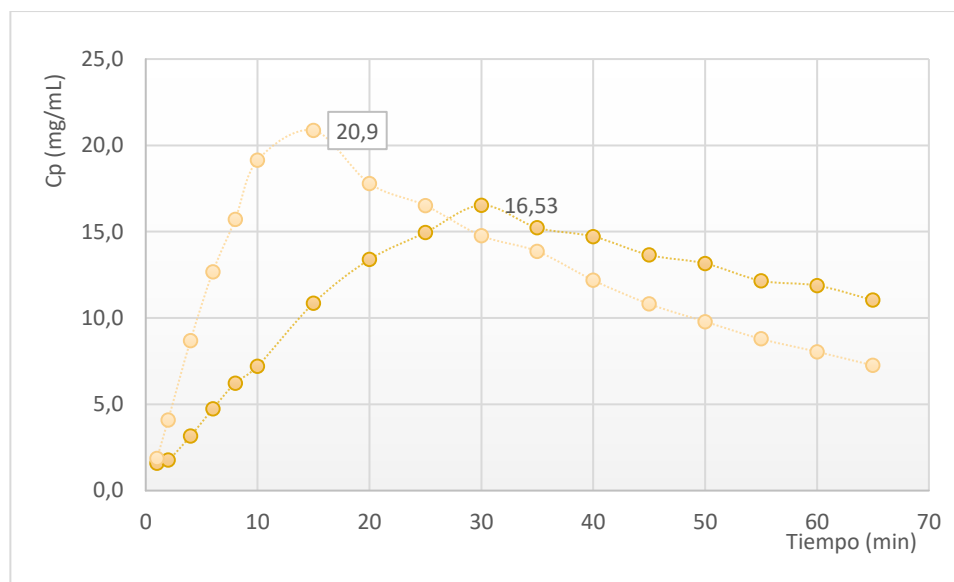
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	1,436	0,362
2	3,879	1,356
4	8,416	2,130
6	12,00	2,485
8	15,12	2,716
10	18,63	2,925
15	20,37	3,014
20	18,37	2,911
25	16,35	2,794

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
30	14,67	2,686
35	13,60	2,610
40	12,32	2,512
45	11,14	2,410
50	9,905	2,293
55	9,021	2,200
60	8,462	2,136
65	7,601	2,028

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la curva que se obtuvo en el segundo análisis del Diclofenaco Sódico Genérico mezclado con el Alin, representada en la figura 14, se puede ver que el valor de los niveles plasmáticos máximos obtenidos tuvo un aumento en comparación con su administración por separado; además, se observa que la curva tiene un comportamiento farmacocinético normal extravasal; en su primer tracto se ve un ascenso que denota que la velocidad de absorción es mayor que la velocidad de eliminación. En cuanto al tiempo máximo de absorción, se puede visualizar en la figura, fue mucho menor cuando se encontraba en combinación con el corticoesteroide que solo.

Figura 14. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Alin, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto a los parámetros farmacocinéticos en la tabla 19, conciernen a los calculados para el Diclofenaco Sódico genérico cuando esté combinado con el Alin, donde se puede visualizar que los valores de la constante de absorción son mayores que el de la constante de eliminación y, además, estos valores han presentado un aumento, en comparación con los calculados para el fármaco de manera administrada por separado, mientras que la concentración máxima y tiempo máximo calculados teóricamente difieren en valores mucho menores que la del análisis visual. (Véase la figura 14).

Tabla 18. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con Alin, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01077	0,02045
k_a / min^{-1}	0,01712	0,03293
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957	4,960
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	72,99	38,17

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico

Las concentraciones plasmáticas del Alin para el segundo análisis realizado se observan que van en ascenso con respecto al pasar del tiempo; van alcanzando su máxima concentración a los 35 minutos, y posteriormente las concentraciones del fármaco van descendiendo de manera gradual; esto puede estar indicando que el proceso de eliminación en esta etapa es más notable que el proceso de absorción. (Véase la tabla 20).

Tabla 19. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin, Segundo Análisis

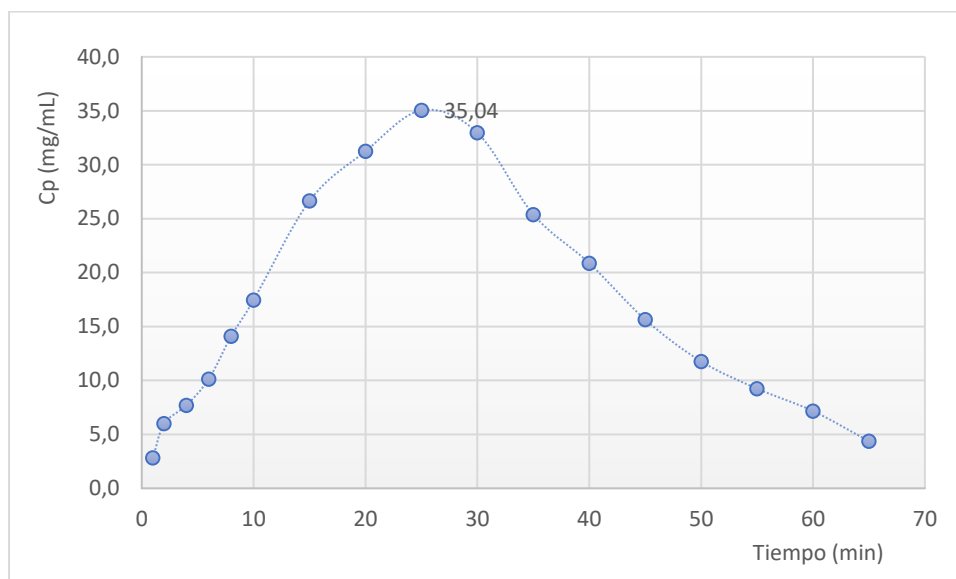
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	2,835	1,042
2	5,993	1,791
4	7,707	2,042
6	10,14	2,317

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
8	14,11	2,647
10	17,45	2,859
15	26,65	3,283
20	31,25	3,442
25	35,04	3,556
30	32,96	3,495
35	25,39	3,234
40	20,88	3,039
45	15,64	2,750
50	11,77	2,465
55	9,240	2,224
60	7,165	1,969
65	4,369	1,475

Nota: Elaboración propia, 2019.

En una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo después de una administración parenteral extravasal, el comportamiento presenta una fase ascendente, en donde los primeros tiempos de esta la concentración del fármaco remanente en el lugar de absorción es superior a la existente en el plasma, por resultante, inicialmente, la velocidad de absorción es superior a la de eliminación. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012). Seguidamente, cuando se igualan los valores de absorción y eliminación, se alcanza el valor de $C_{p\text{máx}}$, para después iniciar un descenso en las concentraciones. Para el caso del Alin en su segundo análisis, el comportamiento de su curva es como el descrito anteriormente. (Véase la figura 15).

Figura 15. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 21 se exponen los cálculos teóricos obtenidos para el Alin administrado de forma separada; se puede ver que el valor de su K_a es superior al de la K_{el} ; en cuanto a los valores teóricos de $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{p_{m\acute{a}x}}$ son diferentes, en comparación con los del análisis visual del fármaco, ya que estos presentan un valor menor. (Véase la figura 15).

Tabla 20. Parámetros Farmacocinéticos del Alin Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,05524
k_a / min^{-1}	0,09119
$C_{p_{m\acute{a}x}} / \text{mgL}^{-1}$	28,33
$t_{m\acute{a}x} / \text{min}^{-1}$	13,94

Nota: Elaboración propia, 2019.

Véanse, en la tabla 22, los valores obtenidos experimentalmente de las concentraciones del Alin cuando se encontraba en combinación con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs): tiene el mismo comportamiento que administrado por separado; sus concentraciones iniciales son bajas para ir en aumento a través del tiempo; la concentración de la primera muestra es negativa, por lo que no se tomó en cuenta en la gráfica de la curva, ya que representa el tiempo remanente del fármaco. Sin embargo, se puede observar que el valor numérico de las concentraciones es mayor, lo que denota que se incrementan cuando el Alin se administra mezclado con el Diclofenaco Sódico genérico, cargados en una misma jeringa.

Tabla 21. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis

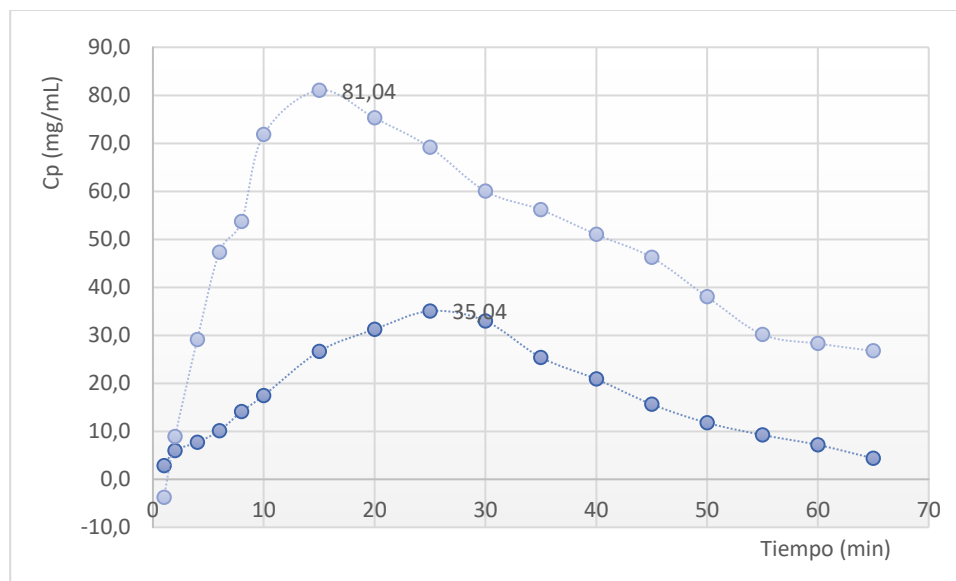
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	-3,7496	---
2	8,8793	2,1837
4	29,09	3,3702
6	47,31	3,8567
8	53,71	3,9836
10	71,84	4,2745
15	81,04	4,3950
20	75,27	4,3211
25	69,14	4,2361
30	60,03	4,0948
35	56,15	4,0280
40	51,01	3,9319
45	46,23	3,8335
50	38,02	3,6380
55	30,17	3,4068
60	28,27	3,3419

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
65	26,74	3,2862

Nota: Elaboración propia, 2019.

Se puede observar, en las curvas de niveles plasmáticos para el Alin, cuando se mezcla con el Diclofenaco Sódico genérico y cuando se encuentra de forma separada el comportamiento de estas, van de manera ascendente a través del tiempo; ambas alcanzan la concentración máxima, aunque los valores numéricos difieren, ya que el $C_{p_{\max}}$ del fármaco mezclado aumenta casi el doble y se alcanzó en mucho menor tiempo. (Véase la figura 16).

Figura 16. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los parámetros farmacocinéticos que rigen una cinética de primer orden en una administración parenteral extravasal son las constantes de absorción y eliminación; para el caso del Alin combinado con Diclofenaco Sódico genérico el cálculo de la K_a resultó ser mayor al cálculo de la K_{el} ; para el valor calculado del tiempo máximo de absorción fue de 13,98 minutos, el cual

resultó menor que el del análisis visual. Por otra parte, se observa que el valor de la concentración plasmática máxima teórica también es menor que el del análisis visual. (Véanse la tabla 23 y la figura 16).

Tabla 22. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,05524	0,02458
k_a / min^{-1}	0,09119	0,15743
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	28,33	73,61
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	13,94	13,98

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con el Alin

En el caso del Voltarén, como se puede ver en la tabla 24, al determinar todas las concentraciones a través del tiempo en la prueba, se observó, dentro de los resultados, que estas fueron en aumento y conforme pasaba el tiempo disminuyeron a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentan una concentración plasmática máxima ($C_{p_{\text{máx}}}$) de 25 minutos, lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado; para empezar a descender luego las concentraciones.

Tabla 23. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Primer Análisis

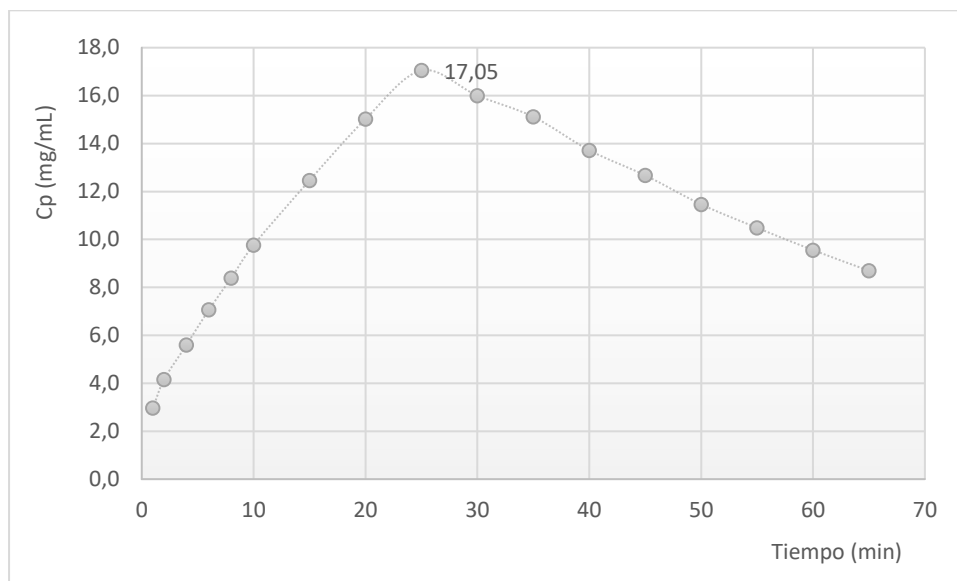
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	2,972	1,089
2	4,158	1,425
4	5,601	1,723
6	7,066	1,955
8	8,392	2,127
10	9,765	2,279
15	12,46	2,523
20	15,02	2,710
25	17,05	2,836
30	16,00	2,773
35	15,12	2,716
40	13,72	2,619
45	12,67	2,539
50	11,46	2,439
55	10,49	2,350
60	9,556	2,257
65	8,695	2,163

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 17, correspondiente a la prueba del Voltarén administrado por separado, se observa que en las curvas obtenidas es ascendente; se puede decir que en la administración extravasal vía intramuscular, en el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, pese a que la velocidad de absorción es más rápida que la eliminación y, por consiguiente, la curva obtenida en función del tiempo va a presentar una fase ascendente; se puede decir que tanto el

proceso de absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer orden. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 17. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravascular del Voltarén, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 25 se presentan los resultados de los parámetros farmacocinéticos calculados teóricamente, donde se dedujo que el valor obtenido de la K_a es mayor que el valor que se obtuvo para la K_{el} ; no obstante, y como ha pasado con el caso de los análisis de los otros fármacos, los valores teóricos emanados, tanto de la concentración plasmática máxima como del tiempo máximo de absorción, son muy diferentes a los que se aprecian en el análisis visual también para el caso del Voltarén. (Véase la figura 17).

Tabla 24. Parámetros Farmacocinéticos del Voltarén Administrado de Forma Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,01778
k_a / min^{-1}	0,02304
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	3,099
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	49,02

Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis de la simulación in vitro se hizo la combinación del Voltarén con el Alin en la misma jeringa; se tomaron muestras del medio durante 65 minutos y se obtuvieron las concentraciones plasmáticas (mg/mL) y sus logaritmos naturales a través del tiempo; se puede observar en la tabla 26 que estos valores experimentales de laboratorio al inicio son bajas y van aumentando a medida que va pasando el tiempo; a los 15 minutos arroja un valor de 19,65 mg/mL su concentración plasmática máxima, para luego empezar un descenso en sus concentraciones.

Tabla 25. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén Combinada con Alin, Primer Análisis

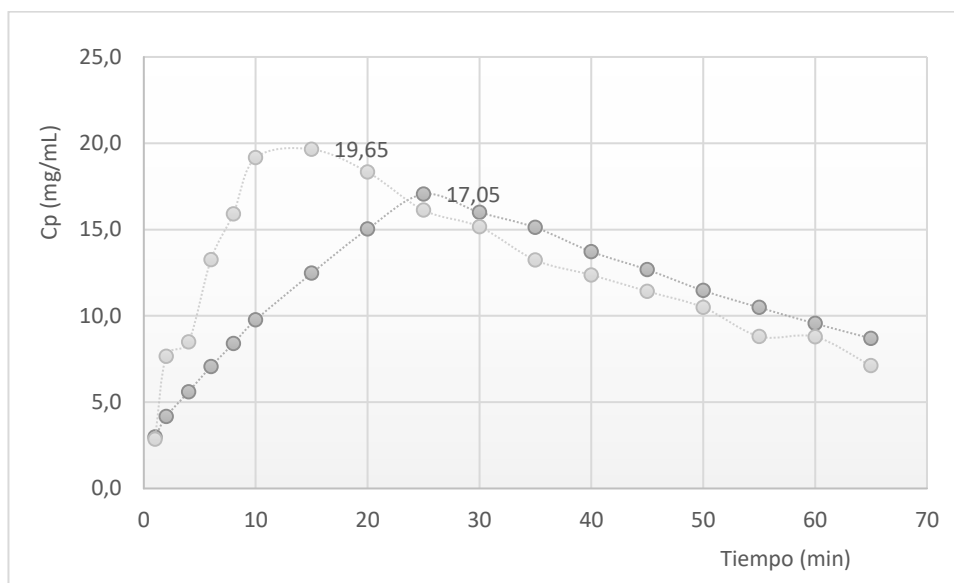
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	2,856	1,049
2	7,648	2,034
4	8,485	2,138
6	13,25	2,584
8	15,91	2,767
10	19,16	2,953
15	19,65	2,978
20	18,33	2,908
25	16,12	2,780

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
30	15,16	2,719
35	13,23	2,583
40	12,37	2,515
45	11,42	2,435
50	10,49	2,350
55	8,811	2,176
60	8,788	2,173
65	7,113	1,962

Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis visual del Voltarén en la mezcla con el Alin, el gráfico arroja una curva de niveles plasmáticos con un comportamiento cinético de primer orden, el cual es el esperado para una administración parenteral extravasal. En el primer tramo de la curva la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación; en el segundo tramo, correspondiente al descenso de la curva, la velocidad de eliminación es superior a la velocidad de absorción y, por último, finalizando la curva es representativa la prioridad del proceso de eliminación. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012). Para este caso en específico se observa que el Voltarén, al igual que el genérico, cuando se combina con el corticoesteroide, sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan en menor tiempo, y son superiores que cuando se hace por separado la administración. (Véase la figura 18).

Figura 18. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Voltarén, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto al cálculo de los valores de los parámetros farmacocinéticos del Voltarén combinado en la tabla 27, se pueden observar que los valores de las constantes de absorción y eliminación aumentaron en comparación con los valores del fármaco por separado; por el contrario, los valores del tiempo máximo de absorción y concentración máxima se redujeron estando el antiinflamatorio no esteroide (AINEs) en combinación con el corticoesteroide.

Tabla 26. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Administrado Individual y Combinado con Alin, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01778	0,01970
k_a / min^{-1}	0,02304	0,02756
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	3,099	2,9976
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	49,02	42,71

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Voltarén

En cuanto al primer análisis del Alin por separado, se puede observar en las tablas 14 y 15 y figura 12. Para el caso del Alin combinado en la misma jeringa con el Voltarén, al determinar a través de las absorbancias de las muestras sus concentraciones plasmáticas, se observa que estas van en aumento a medida que pasa el tiempo, llegando a una concentración plasmática máxima a los 15 minutos, y posterior a este tiempo las concentraciones inician un descenso gradual. (Véase la tabla 28).

Tabla 27. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinada con Voltarén, Primer Análisis

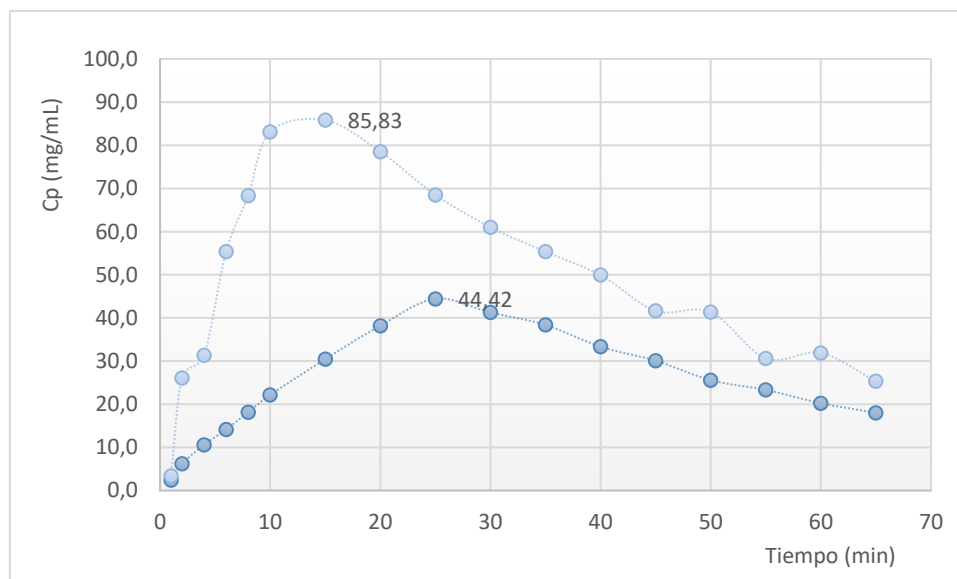
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	3,377	1,217
2	26,11	3,262
4	31,34	3,445
6	55,34	4,013
8	68,33	4,224
10	83,12	4,420
15	85,83	4,452
20	78,52	4,363
25	68,51	4,227
30	61,02	4,111
35	55,34	4,013
40	49,92	3,910
45	41,62	3,729
50	41,35	3,722
55	30,62	3,422
60	31,88	3,462

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
65	25,30	3,231

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 19 se representan las curvas plasmáticas del Alin combinado con Voltarén y por separado; en este análisis visual, a través del gráfico, se denota el incremento que presenta el fármaco en la mezcla en cuanto a su concentración plasmática máxima, y con respecto al tiempo en que se alcanza dicha concentración, se visualiza claramente que es menor en la combinación que en la administración individual.

Figura 19. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Voltarén, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los parámetros calculados teóricamente para el Alin combinado con Voltarén, presentan en sus valores un aumento en la K_a y la K_{el} con respecto a los obtenidos por separado; mientras que los valores de $C_{p\max}$ y $t_{\max}$ son menores la combinación.

Tabla 28. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Administrado Individual y Combinado con Voltarén, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,02439	0,02430
k_a / min^{-1}	0,11734	0,20191
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	51,67	81,18
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	20,79	11,92

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con el Alin

En este segundo análisis para el Voltarén, como se puede ver en la tabla 30, al determinar todas las concentraciones a través del tiempo en la prueba, se observó, dentro de los resultados esperados, que estas fueron en aumento y, conforme pasaba el tiempo, fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentan una concentración plasmática máxima ($C_{p_{\text{máx}}}$) de 30 minutos, lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado, para luego las concentraciones empezar a descender. Se puede decir que la diferencia de tiempo entre una prueba y la otra, para conseguir su concentración plasmática máxima, puede deberse a la regulación del flujo de eliminación del equipo de simulación, pues a pesar de haberse regulado a 50 mL/min en ambos análisis, estas se realizaron en días distintos.

Tabla 29. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Segundo Análisis

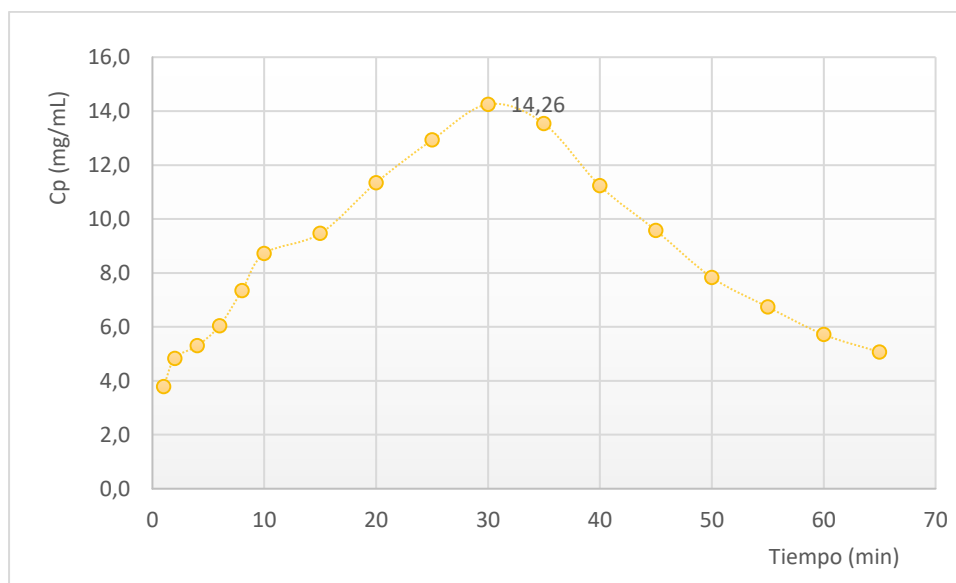
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	3,786	1,331
2	4,833	1,575
4	5,298	1,667
6	6,043	1,799
8	7,346	1,994
10	8,718	2,165
15	9,463	2,247
20	11,35	2,429
25	12,93	2,559
30	14,26	2,657
35	13,53	2,605
40	11,23	2,419
45	9,579	2,260
50	7,834	2,058
55	6,741	1,908
60	5,717	1,743
65	5,066	1,622

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 20, correspondiente a la prueba del Voltarén administrado por separado en segunda ocasión, se observa que en la curva obtenida es ascendente; se puede decir que en la administración extravasal vía intramuscular, en el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, pese a que la velocidad de absorción es más rápida que la eliminación y, por consiguiente, la curva en función del tiempo va a presentar una fase ascendente; por eso, tanto el proceso de

absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer orden. (Berrocal L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 20. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 31 se presentan los resultados de los parámetros farmacocinéticos calculados teóricamente, donde se dedujo que el valor obtenido de la K_a es mayor, aunque no alcanza a sobrepasar ≥ 3 veces que el valor obtenido para la K_{el} . (Gibaldi, M. y Perrier, D., 2006). No obstante, y como ha pasado con el caso de los análisis de los otros fármacos, los valores teóricos procedentes tanto de la concentración plasmática máxima como el tiempo máximo de absorción son muy diferentes a los que se aprecian en el análisis visual, también para el caso del Voltarén. (Véase la figura 20).

Tabla 30. Parámetros Farmacocinéticos del Voltarén Administrado de Forma Individual, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,03321
k_a / min^{-1}	0,03915
$C_{p_{\max}} / \text{mgL}^{-1}$	2,435
$t_{\max} / \text{min}^{-1}$	28,18

Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis de la simulación in vitro se hizo la combinación del Voltarén con el Alin en la misma jeringa por segunda ocasión; se tomaron muestras del medio durante 65 minutos y se obtuvieron las concentraciones plasmáticas (mg/mL) y sus logaritmos naturales a través del tiempo; se puede observar, en la tabla 32, que estos valores experimentales de laboratorio al inicio son bajos y van aumentando a medida que va pasando el tiempo; a los 45 minutos arroja un valor de 18,26 mg/mL su concentración plasmática máxima; el tiempo que en esta ocasión le tomó al fármaco llegar a la $C_{p_{\max}}$ fue mucho mayor, en comparación con el primer análisis; esto pudo ser debido a alguna variación que presentara el flujo del equipo de simulación, porque a pesar de utilizar el mismo equipo se realizaron en diferentes días y pudo modificarse la profundidad en la que fueron colocadas las mangueras, para luego de esto empezar un descenso en sus concentraciones.

Tabla 31. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Alin, Segundo Análisis

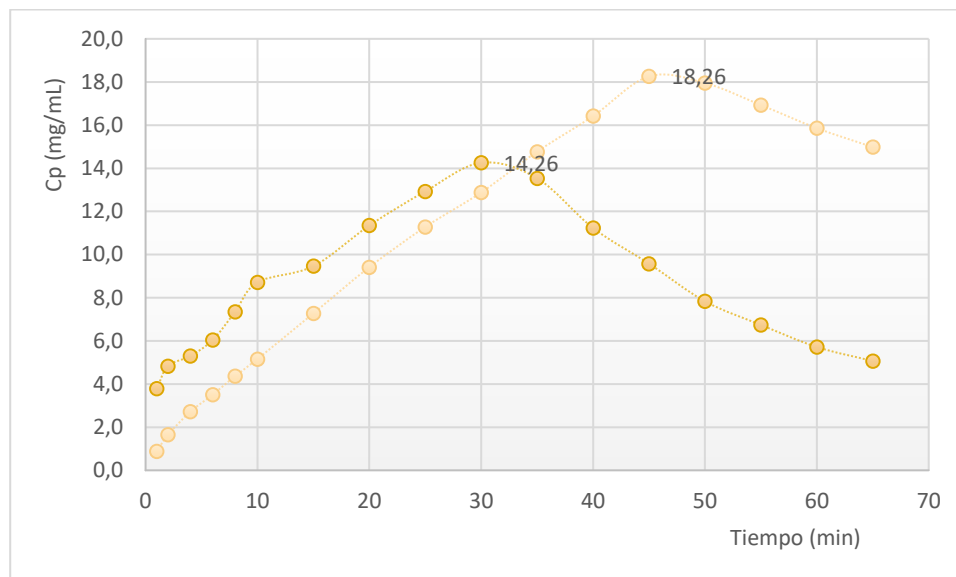
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	0,878	-0,1301
2	1,646	0,4982
4	2,716	0,9991

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
6	3,507	1,2547
8	4,368	1,4742
10	5,159	1,6407
15	7,276	1,9845
20	9,416	2,2424
25	11,28	2,4228
30	12,88	2,5559
35	14,77	2,6924
40	16,42	2,7984
45	18,26	2,9045
50	17,95	2,8878
55	16,93	2,8291
60	15,86	2,7638
65	14,98	2,7065

Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis visual del Voltarén en la mezcla con el Alin, el gráfico proyecta una curva de niveles plasmáticos con un comportamiento cinético de primer orden, el cual es el esperado para una administración parenteral extravasal. En el primer tramo de la curva la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación; en el segundo tramo correspondiente al descenso de la curva la velocidad de eliminación es superior a la velocidad de absorción y, por último, finalizando la curva es representativa la prioridad del proceso de eliminación. (Berrocal, L., y Fonseca, L., 2012). Para este caso en específico se observa que el Voltarén, cuando se combina con el corticoesteroide, sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan en esta segunda prueba en mayor proporción que en la prueba cuando se administró solo en una jeringa, y el tiempo que le tomó llegar a dicha concentración fue mayor también. (Véase la figura 21).

Figura 21. Curva obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados luego de la Administración Parenteral Extravascular del Voltarén combinado con Alin, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto al cálculo de los valores de los parámetros farmacocinéticos del Voltarén combinado en su segunda prueba en la tabla 33, se pueden observar que los valores de las constantes de absorción y eliminación disminuyeron en comparación con los valores del fármaco por separado; por el contrario, los valores del tiempo máximo de absorción y concentración máxima se acrecentaron estando el antiinflamatorio no esteroide (AINEs) en combinación con el corticoesteroide.

Tabla 32. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Administrado Individual y Combinado con Alin, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,03321	0,01219
k_a / min^{-1}	0,03915	0,01569
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	2,435	72,13
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	28,18	42,71

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Voltarén

En cuanto al segundo análisis del Alin por separado, se pueden observar en las tablas 20 y 21 y en la figura 15. Para el caso del Alin mezclado en la misma jeringa con el Voltarén por segunda ocasión, al determinar a través de las absorbancias de las muestras sus concentraciones plasmáticas, se observa que en los minutos 1 y 2 las concentraciones fueron negativas, indicando el tiempo de remanencia del fármaco en el medio, por lo cual no se tomaron en cuenta para la curva de niveles plasmáticos; a partir del minuto 4 las concentraciones van en aumento a medida que pasa el tiempo, llegando a una concentración plasmática máxima a los 45 minutos; para posterior a este tiempo las concentraciones inician un descenso gradual. (Véase la tabla 34).

Tabla 33. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Voltarén, Segundo Análisis

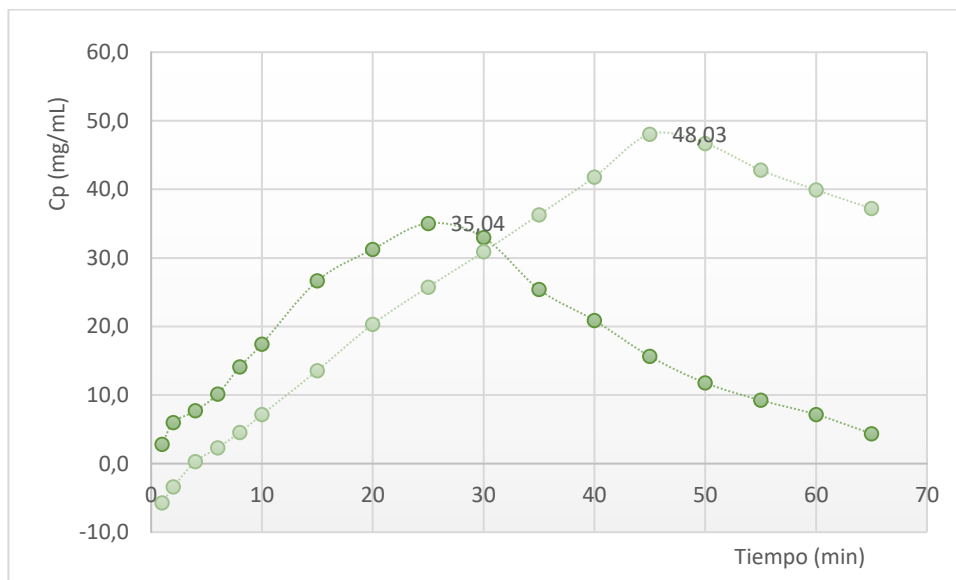
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	-5,734	---
2	-3,389	---
4	0,310	-1,172

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
6	2,294	0,830
8	4,549	1,515
10	7,165	1,969
15	13,57	2,608
20	20,34	3,012
25	25,75	3,248
30	30,89	3,430
35	36,30	3,592
40	41,80	3,733
45	48,03	3,872
50	46,68	3,843
55	42,80	3,756
60	39,91	3,687
65	37,20	3,616

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 22 se representan las curvas plasmáticas del Alin combinado con Voltarén y por separado; en este segundo análisis visual a través del gráfico se denota el incremento que presenta el fármaco en la mezcla en cuanto a su concentración plasmática máxima, y con respecto al tiempo en que se alcanza dicha concentración se visualiza, claramente, que en esta ocasión es mayor en la combinación que individual.

Figura 22. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Voltarén, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los parámetros calculados teóricamente para el Alin combinado con Voltarén, por segundo momento, presentan en sus valores una disminución en la velocidad de absorción (K_a) y la velocidad de eliminación (K_{el}) con respecto a los obtenidos por separado; mientras que los valores de $C_{p_{m\acute{a}x}}$ y $t_{m\acute{a}x}$ son mayores que la combinación. (Véase la tabla 35).

Tabla 34. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinada con Voltarén, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,05524	0,01501
k_a / min^{-1}	0,09119	0,04909
$C_{p_{m\acute{a}x}} / \text{mgL}^{-1}$	28,33	36,47
$t_{m\acute{a}x} / \text{min}^{-1}$	13,94	34,78

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con el Alin

La tabla 36 arroja las concentraciones plasmáticas obtenidas con el Berifen por separado. Se observó, dentro de los resultados, que estas fueron en aumento, un comportamiento esperado para la administración extravasal y, conforme pasaba el tiempo, estas fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentan una concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$) alcanzada a los 25 minutos, lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado; para luego las concentraciones empezar a descender, y la eliminación es superior a la absorción del medicamento.

Tabla 35. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Primer Análisis

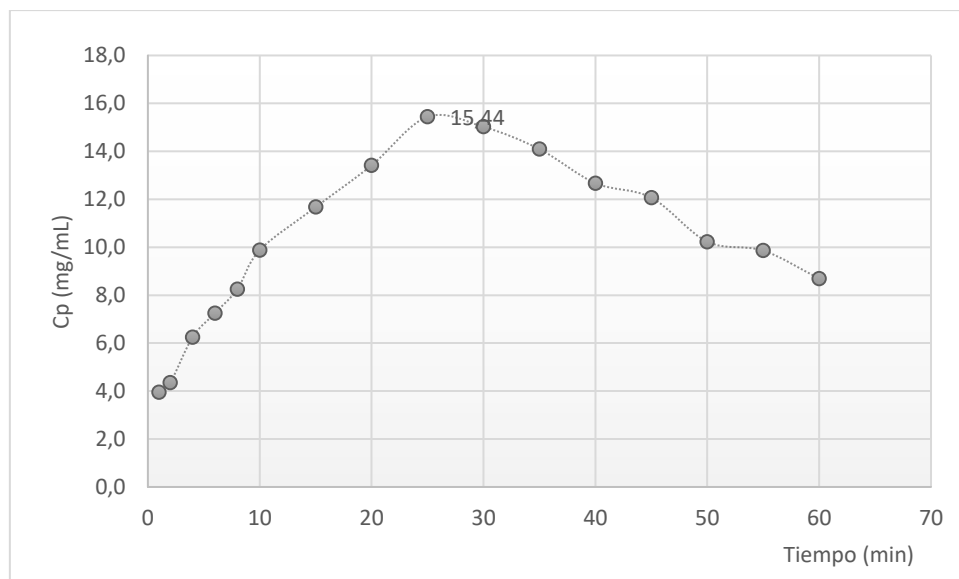
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	3,949	1,373
2	4,344	1,469
4	6,252	1,833
6	7,252	1,981
8	8,253	2,111
10	9,881	2,291
15	11,67	2,457
20	13,42	2,597
25	15,44	2,737
30	15,02	2,710
35	14,09	2,646
40	12,67	2,539
45	12,07	2,491
50	10,23	2,325
55	9,858	2,288

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
60	8,695	2,163
65	8,602	2,152

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 23, correspondiente a la prueba del Berifen administrado por separado, se observa que la velocidad de absorción es más rápida que la de eliminación; por consiguiente, la curva en función del tiempo presenta una fase ascendente; además, se puede observar que en los primeros tiempos después de la administración, la concentración del fármaco remanente en el lugar de absorción es superior a la existente en el plasma, por lo que se podría decir que inicialmente la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación en la primera parte de la curva. A los 25 minutos aproximadamente se observa una concentración plasmática máxima ($C_{p\text{máx}}$) alcanzada donde las velocidades de absorción y eliminación se igualan, y posteriormente la curva va en descenso, lo que indica que la velocidad de eliminación es superior a la de absorción, y el proceso de eliminación del fármaco es más importante. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012)

Figura 23. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

La tabla 37 contiene los parámetros calculados teóricamente para el Berifen administrado de forma individual en una jeringa; muestra que el valor de la velocidad de absorción (K_a) es superior al de la velocidad de eliminación (K_{el}), mientras que se observa que los valores de la concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$) son mucho menores en comparación con la obtenida en el análisis visual del fármaco, y el tiempo máximo de absorción ($t_{máx}$) también difiere de este análisis, ya que su valor es mayor. (Véase la figura 23).

Tabla 36. Parámetros Farmacocinéticos del Berifen Administrado de Forma Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,01723
k_a / min^{-1}	0,02231
$C_{p_{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	2,853
$t_{máx} / \text{min}^{-1}$	50,87

Nota: Elaboración propia, 2019.

Se pueden observar, en la tabla 38, las concentraciones de Berifen cuando se mezcló con Alin en la misma jeringa; estas van creciendo a través del tiempo, alcanzando una máxima concentración plasmática de 15,30 mg/mL a los 35 minutos; en comparación con su administración individual se incrementa, lo que hizo que tomara más tiempo en lograr la concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$). A partir de los 40 minutos ya se pudo ver un descenso en el valor de las concentraciones.

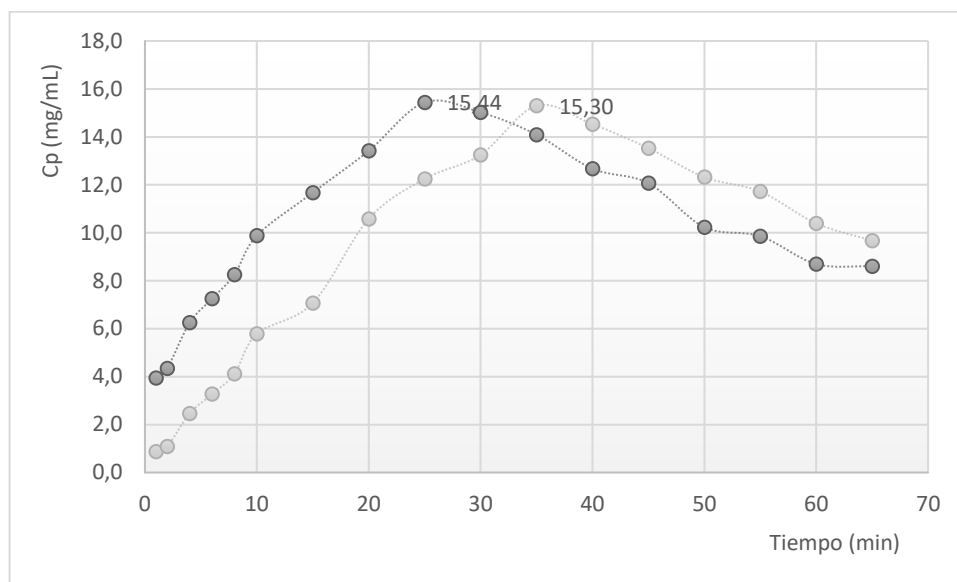
Tabla 37. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Alin, Primer Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	0,878	-0,130
2	1,087	0,084
4	2,460	0,900
6	3,274	1,186
8	4,112	1,414
10	5,787	1,756
15	7,066	1,955
20	10,58	2,359
25	12,25	2,506
30	13,25	2,584
35	15,30	2,728
40	14,53	2,677
45	13,53	2,605
50	12,32	2,512
55	11,72	2,461
60	10,39	2,341
65	9,672	2,269

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la curva de niveles plasmáticos de la administración de Berifen mezclada con Alin, se ha podido observar que tiene un comportamiento ascendente; sus concentraciones plasmáticas simuladas van de menor a mayor y llegan a una máxima concentración a los 35 minutos, un valor mayor al tiempo obtenido en su aplicación de forma individual. Ambas curvas, después de estos tiempos máximos de absorción, empiezan a descender los valores de sus concentraciones.

Figura 24. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen Combinado con Alin, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Al analizar los parámetros farmacocinéticos de Berifen cuando estaba combinada con Alin, se logró observar que, a pesar de que el valor de la constante de absorción es mayor al valor de la constante de eliminación, en comparación con el valor individual, disminuyen. Por el contrario, los obtenidos en el $C_{p\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ aumentan en comparación con el individual; sin embargo, si se comparan con el análisis visual, son mayores estos valores. (Véanse la tabla 39 y la figura 24).

Tabla 38. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinada con Alin, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01723	0,01645
k_a / min^{-1}	0,02231	0,02183
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	2,853	3,077
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	50,87	52,35

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Berifen

En cuanto al primer análisis del Alin por separado, se puede observar en las tablas 14 y 15 y en la figura 12.

En la tabla 40 se logró observar que el valor de las concentraciones plasmáticas va en ascenso, y su valor numérico es mayor, desde el inicio, que las del Alin administrado individual. A los 35 minutos se consiguió la concentración plasmática máxima, y después de este tiempo las muestras demuestran una disminución en valor de las concentraciones plasmáticas.

Tabla 39. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Berifen, Primer Análisis

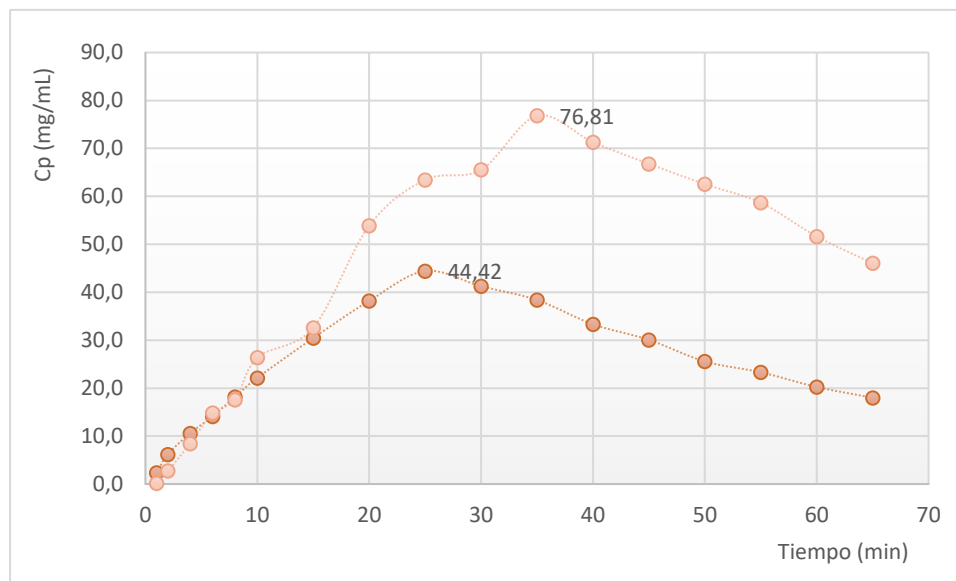
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	0,129	-2,046
2	2,745	1,010
4	8,428	2,132
6	14,83	2,697
8	17,54	2,864
10	26,38	3,273
15	32,60	3,484
20	53,89	3,987
25	63,45	4,150
30	65,53	4,182
35	76,81	4,341
40	71,30	4,267
45	66,79	4,202
50	62,55	4,136
55	58,67	4,072

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
60	51,64	3,944
65	46,04	3,830

Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis visual de la curva de los niveles plasmáticos simulados para el Alin en combinación con Berifen, se logró observar que la curva presenta una cinética de primer orden, ya que exhibe un aumento a través del tiempo en las concentraciones plasmáticas, alcanza su máxima concentración e inicia con la disminución de sus concentraciones plasmáticas. Este comportamiento es el esperado para una administración parenteral extravasal. (Véase la figura 25).

Figura 25. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin Combinado con Berifen, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Al examinar los parámetros farmacocinéticos del Alin cuando se mezcló con Berifen, se consiguió observar que, a pesar de que el valor de la constante de absorción es mucho mayor al valor de la constante de eliminación, en comparación con el valor individual disminuyen. Por el contrario, los obtenidos en el $C_{p_{máx}}$ y $t_{máx}$ aumentan en comparación con el individual; sin embargo, si se comparan con el análisis visual, son mayores estos valores. (Véanse la tabla 41 y la figura 25).

Tabla 40. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinada con Berifen, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,02439	0,01727
k_a / min^{-1}	0,11734	0,06551
$C_{p_{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	51,67	62,32
$t_{máx} / \text{min}^{-1}$	20,79	27,64

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con el Alin

En la tabla 42 se logró observar que la disminución de las concentraciones plasmáticas se presentó en el inicio de las muestras, para posteriormente ir aumentando. Luego, a los 15 minutos, llegó a la concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$), el tiempo al cual se llega a un equilibrio entre las velocidades de absorción y de eliminación. También, se muestra un descenso en el valor de las concentraciones plasmáticas después, a partir de los 20 minutos de la toma de las muestras.

Tabla 41. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Segundo Análisis

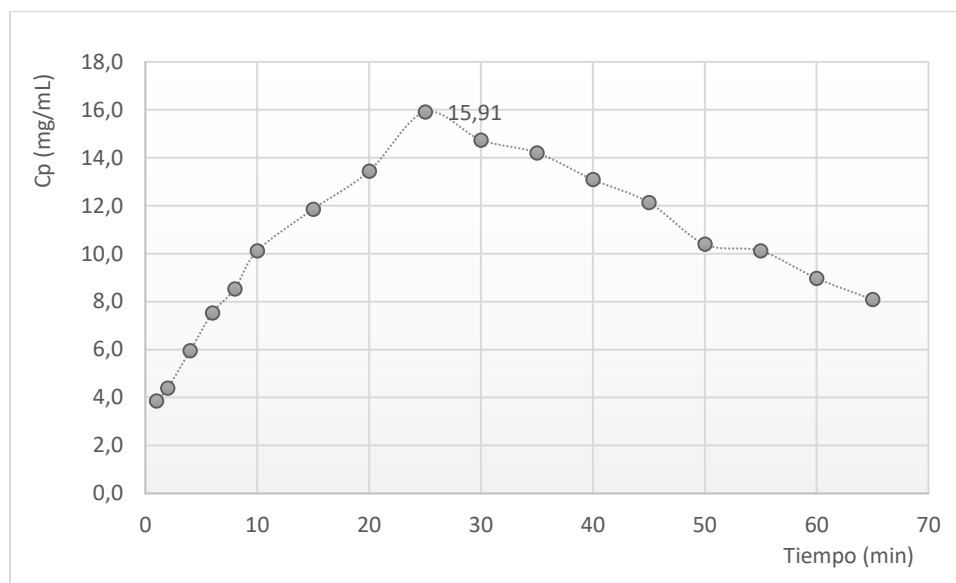
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	3,856	1,350
2	4,391	1,480
4	5,950	1,783
6	7,532	2,019
8	8,532	2,144
10	10,11	2,314
15	11,86	2,473
20	13,44	2,598
25	15,91	2,767
30	14,74	2,691
35	14,21	2,654
40	13,09	2,572
45	12,14	2,496
50	10,39	2,341
55	10,11	2,314
60	8,974	2,194
65	8,090	2,091

Nota: Elaboración propia, 2019.

Al analizar el gráfico que representa la curva de niveles plasmáticos, que se obtuvo para el Berifen administrada de manera individual, se observó un comportamiento que va en ascenso a través del paso del tiempo. En el punto máximo de la curva se logró ver una concentración de 15,91 mg/mL, que corresponde a la máxima concentración alcanzada por el fármaco, para

consecutivamente después ir en descenso, hasta llegar a eliminarse por completo el fármaco del organismo simulado.

Figura 26. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En los parámetros farmacocinéticos, que son relevantes en una administración parenteral extravasal, en el caso del Berifen de manera individual, se observó que su constante de absorción tiene un valor mayor que su constante de eliminación; a pesar de esto, no es lo suficientemente mayor como se sugiere en la teoría ≥ 3 (Gibaldi, M. y Perrier, D., 2006). Los valores de concentración plasmática máxima ($C_{p\text{máx}}$) son mucho menores y el tiempo máximo de absorción ($t_{\text{máx}}$) es casi el doble del mayor, en comparación con los valores que presenta el fármaco en el análisis visual del mismo. (Véanse la tabla 43 y la figura 26).

Tabla 42. Parámetros Farmacocinéticos del Berifen Administrado de Forma Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,01077
k_a / min^{-1}	0,01712
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	72,99

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 44 se observó cómo las concentraciones del Berifen combinado con Alin, con el paso de los minutos, aumentan y luego disminuyen, con variaciones mínimas; lo que indica que su comportamiento sigue una cinética de orden uno. De igual manera, se logró observar que el fármaco alcanza una concentración máxima a los 35 minutos aproximadamente.

Tabla 43. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Alin, Segundo Análisis

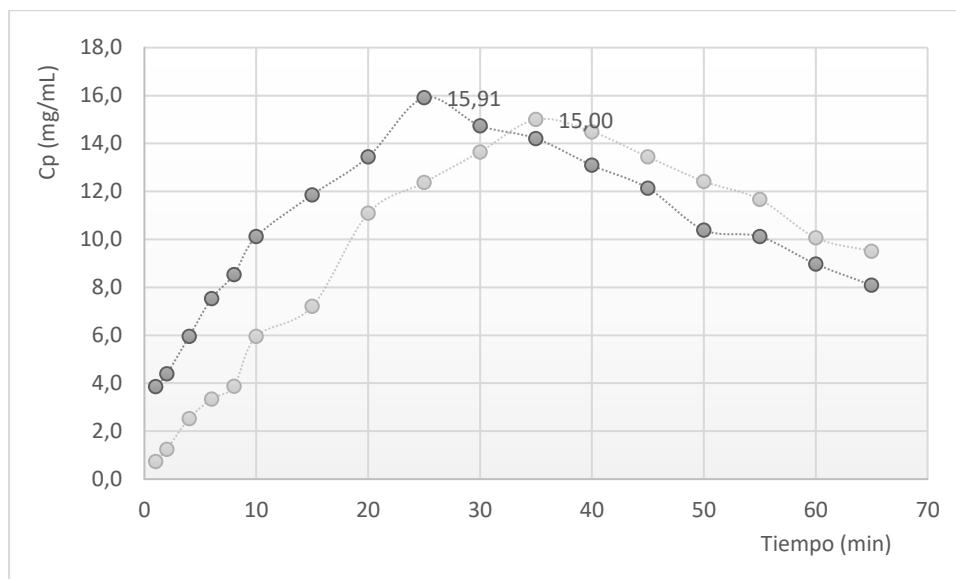
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
1	0,738	-0,303
2	1,250	0,223
4	2,530	0,928
6	3,344	1,207
8	3,879	1,356
10	5,950	1,783
15	7,206	1,975
20	11,09	2,406

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentración
25	12,37	2,515
30	13,65	2,614
35	15,00	2,708
40	14,49	2,673
45	13,44	2,598
50	12,42	2,519
55	11,67	2,457
60	10,07	2,309
65	9,509	2,252

Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis visual de la curva de los niveles plasmáticos, cuando Berifen esté mezclado con Alin, se puede ver que la curva se comportó de manera ascendente y logró alcanzar la máxima concentración plasmática, con un valor de 15,00 mg/mL a los 35 minutos de la corrida de las muestras; en comparación, cuando el fármaco se analizó solo, esta era menor, pero tomó más tiempo en alcanzarla. Luego la curva entró en descenso, lo que exteriorizó que el proceso de eliminación se hizo más relevante que el de absorción.

Figura 27. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen Combinado con Alin, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Al comparar los parámetros farmacocinéticos que se calcularon para el Berifen de manera individual y combinada, se observó que las constantes de eliminación y absorción presentaban un valor mayor cuando estaba mezclado, al igual que la concentración plasmática máxima (Cp_{máx}). Por el contrario, el valor calculado para el tiempo máximo de absorción (t_{máx}) combinado era menor; al medicamento le tomó un menor tiempo llegar a su máxima absorción de concentración; estos valores, asimismo, difieren en comparación con el análisis visual, (Véanse la tabla 45 y la figura 27).

Tabla 44. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinada con Alin, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01077	0,02045
k_a / min^{-1}	0,01712	0,03293
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957	4,960
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	72,99	38,17

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Alin Administrado Individual y Combinado con el Berifen

En cuanto al segundo análisis del Alin por separado. se puede observar en las tablas 20 y 21 y en la figura 15.

Al analizar las concentraciones del fármaco en su medio de disolución, se logró observar que desde los minutos uno y dos las concentraciones eran bajas, para después del minuto tres hasta el treinta ver un ascenso en ellas, para conseguir la concentración máxima a los treinta y cinco minutos y, a partir de los cuarenta minutos, las concentraciones empezaron a disminuir gradualmente. (Véase la tabla 46).

Tabla 45. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Alin combinado con Berifen, Segundo Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	0,490	-0,713
2	3,196	1,162
4	8,879	2,184
6	15,92	2,767
8	17,99	2,890
10	25,84	3,252

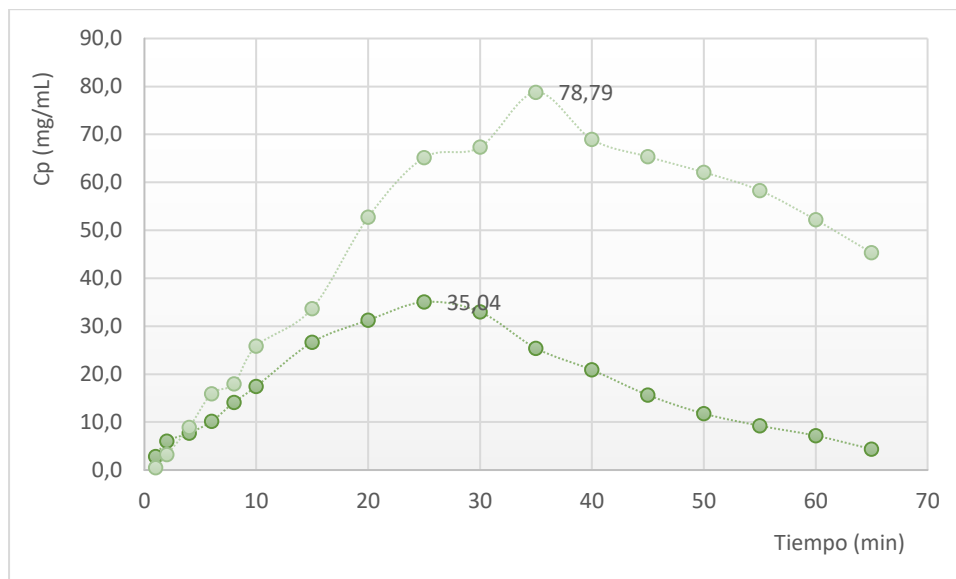
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
15	33,69	3,517
20	52,72	3,965
25	65,17	4,177
30	67,33	4,210
35	78,79	4,367
40	68,96	4,233
45	65,35	4,180
50	62,10	4,129
55	58,31	4,066
60	52,18	3,955
65	45,32	3,814

Nota: Elaboración propia, 2019.

Con las concentraciones de la tabla 46 se logró obtener la gráfica de la concentración en función del tiempo, donde se pudo ver que el comportamiento de dicha curva seguía una cinética de primer orden, presentando una curva ascendente en los primeros tiempos y descendente en los últimos tiempos, después de alcanzada su máxima concentración.

Este comportamiento fue igual tanto para el medicamento solo como mezclado con el otro fármaco, difiriendo en los valores numéricos únicamente. (Véase la figura 28).

Figura 28. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravascular del Alin Combinado con Berifen, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Mientras, en el análisis de la tabla 47, se lograron ver los cálculos de los parámetros farmacocinéticos obtenidos y comparados de Alin, tanto individual como combinado; en esta ocasión los valores combinados son menores que los individuales en los que respecta a las constantes de absorción y eliminación. En cuanto a la concentración plasmática máxima ($C_{p\text{máx}}$) de forma combinada tuvo un incremento más del doble, en comparación con el individual; por el contrario de su tiempo máximo de absorción ($t_{\text{máx}}$), son muy parecidos en los casos para el fármaco.

Al analizarlos en comparación con el análisis visual, se logró observar que tanto las concentraciones máximas como los tiempos máximos son diferentes de los valores calculados.

Tabla 46. Parámetros Farmacocinéticos de Alin Combinado con Berifen, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,05524	0,02458
k_a / min^{-1}	0,09119	0,15743
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	28,33	73,61
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	13,94	13,98

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico

En el caso de la Dexametasona Fosfato genérica, en la tabla 48 de la determinación de las concentraciones plasmáticas, se observa que las concentraciones son fluctuantes y su comportamiento no es el esperado para una administración extravasal intramuscular, ya que desde el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, y a pesar de que la velocidad de absorción del mismo es más rápida que la eliminación, el comportamiento normal de la curva en función del tiempo debería presentar una fase ascendente, y en este caso en particular no sucede de tal manera (Berrocal, L. y Fonseca, L. 2012).

A pesar de que el fármaco tiene la misma concentración que el original el Alin, se podría decir que dichas fluctuaciones de concentraciones pueden deberse a reacción de los excipientes con el hidróxido de sodio 0,001M, que se usó como medio para simular el plasma humano.

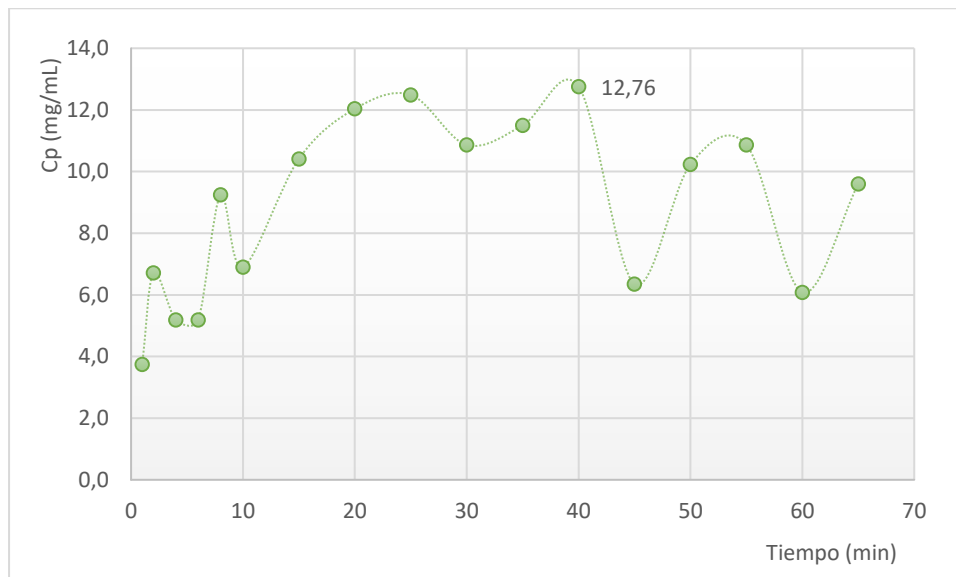
Tabla 47. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	3,738	1,318
2	6,714	1,904
4	5,181	1,645
6	5,181	1,645
8	9,240	2,224
10	6,895	1,931
15	10,41	2,343
20	12,04	2,488
25	12,49	2,525
30	10,86	2,385
35	11,50	2,442
40	12,76	2,546
45	6,354	1,849
50	10,23	2,326
55	10,86	2,385
60	6,083	1,805
65	9,601	2,262

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 29 se puede observar que este fenómeno farmacocinético no se cumple; además, también se puede ver que la Dexametasona Fosfato Genérica nunca igualó la velocidad de absorción a la de la eliminación, y no se alcanzó el valor máximo en la curva de los niveles plasmáticos ni el tiempo máximo de absorción; este comportamiento del fármaco podría ser debido a alguna interacción de los excipientes del fármaco con el medio utilizado en la simulación.

Figura 29. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravascular de la Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis de los parámetros farmacocinéticos del fármaco, se debieron eliminar varios tiempos de las muestras, con el fin de lograr calcular los valores teóricos de las constantes de eliminación y absorción, así como el tiempo máximo de absorción y la concentración plasmática máxima. Cuando se comparó con el análisis visual, se lograron ver las diferencias en todos los valores, y se denota que el comportamiento del medicamento nunca fue el esperado para una administración parenteral extravasal. (Véanse la tabla 49 y la figura 29).

Tabla 48. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico de Forma Individual, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,00309
k_a / min^{-1}	0,16421
$C_{p_{\max}} / \text{mgL}^{-1}$	9,965
$t_{\max} / \text{min}^{-1}$	24,66

Nota: Elaboración propia, 2019.

Al comparar la combinación leída con la longitud de onda de la Dexametasona Fosfato Genérico, se pudieron observar variaciones en las concentraciones, estableciendo que estas fueron mucho mayores, pero menos fluctuantes en la combinación. Los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla 50 y en la figura 30, demostrando así que al administrarlas juntas van a estar aumentadas las concentraciones de fármaco en sangre.

Tabla 49. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis

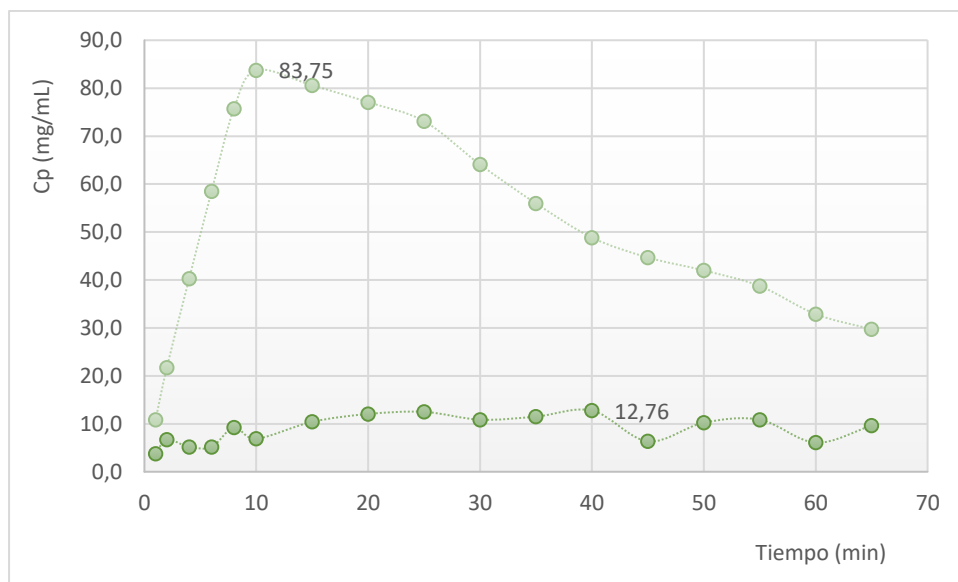
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	10,86	2,385
2	21,69	3,077
4	40,27	3,696
6	58,49	4,069
8	75,72	4,327
10	83,75	4,428
15	80,59	4,389
20	77,08	4,345

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
25	73,11	4,292
30	64,09	4,160
35	55,97	4,025
40	48,84	3,889
45	44,69	3,800
50	41,99	3,737
55	38,74	3,657
60	32,87	3,493
65	29,72	3,392

Nota: Elaboración propia, 2019.

De la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) se observó, en el análisis visual, que en su curva las concentraciones plasmáticas iban de manera ascendente en sus tiempos bajos, y presentó un descenso en los tiempos altos, mientras que cuando se hizo la observación individual, la curva presentó unas concentraciones fluctuantes; se determinó la hipótesis de observar al fármaco solo como una posible falla terapéutica para el paciente.

Figura 30. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Al realizar el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se pudo observar que, si hubo variación de la administración combinada con respecto a la administración por separado, independientemente de si se compara contra solo el Diclofenaco Sódico Genérico o solo la Dexametasona Fosfato Genérico, se puede observar que la K_{el} y el $t_{m\acute{a}x}$ disminuyeron en la parejita; esto nos indica que el fármaco iba a estar más tiempo en sangre, por lo que su constante de eliminación disminuyó; además de que, al disminuir el $t_{m\acute{a}x}$, es menor el tiempo que se necesitó para alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre. En el caso de la constante de absorción esta se vio aumentada, y la $C_{p_{m\acute{a}x}}$ también aumentó, pero solo lo hizo de forma significativa en la comparación de la parejita contra la Dexametasona Fosfato Genérico sola. (Véase la tabla 51).

Tabla 50. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00309	0,02068
k_a / min^{-1}	0,16421	0,21076
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	9,965	79,48
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	24,66	12,21

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Genérico

En cuanto al primer análisis del Diclofenaco Sódico Genérico por separado, se puede observar en las tablas 8 y 9 y en la figura 9.

Posteriormente, en otro equipo de simulación se administraron en conjunto el Diclofenaco Sódico Genérico y la Dexametasona Fosfato Genérico, conocida popularmente como “la parejita”, que algunos pacientes solicitan para tratar sus resfriados, con la anuencia del farmacéutico, se pueden administrar por separado en músculos diferentes o combinados en la misma jeringa.

En la tabla 52 se hizo el análisis de los dos fármacos combinados en la misma jeringa, y arrojó que las concentraciones obtenidas para el Diclofenaco Sódico Genérico en los primeros minutos presentaron valores bajos, para ir subiendo estos mismos a través del tiempo, llegando a un valor máximo en su concentración a los diez minutos y empezar a bajar los valores a partir del minuto quince.

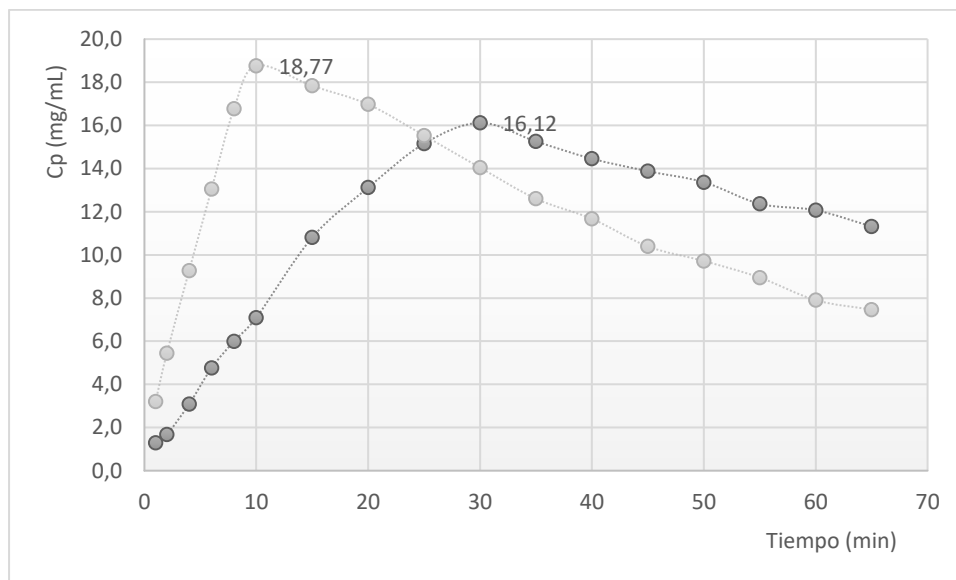
Tabla 51. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Fosfato Genérico combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

t (min)	Cp (mg/mL)	Ln Cn
1	3,204	1,165
2	5,438	1,693
4	9,276	2,227
6	13,05	2,568
8	16,77	2,819
10	18,77	2,932
15	17,84	2,881
20	16,98	2,832
25	15,53	2,743
30	14,05	2,642
35	12,60	2,534
40	11,67	2,457
45	10,39	2,341
50	9,718	2,274
55	8,951	2,192
60	7,904	2,067
65	7,462	2,010

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 31 se logra ver el comportamiento de la curva del AINEs combinado vs. individual, donde combinado llegó en menos tiempo y en más cantidad a su máxima concentración plasmática; en ambos casos presentaron curvas ascendentes, proyectando una cinética de primer orden.

Figura 31. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasas de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Los parámetros farmacocinéticos calculados teóricamente, individual y combinado para el fármaco, exhibieron valores numéricos diferentes en ambos casos, al igual que su $C_{pm\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$, presentando uno mayor valor y la otra una disminución en su valor respectivamente. Visualmente, las concentraciones y los tiempos son distintos a los calculados teóricamente. (Véanse la tabla 53 y la figura 31).

Tabla 52. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Combinada con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00980	0,01818
k_a / min^{-1}	0,01644	0,03137
$C_{p_{m\acute{a}x}} / \text{mgL}^{-1}$	4,207	5,056
$t_{m\acute{a}x} / \text{min}$	77,93	41,36

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Diclofenaco Sódico Genérico

Para este segundo caso de la Dexametasona Fosfato genérica, en la tabla 54 de la determinación de las concentraciones plasmáticas, se observa que en esta ocasión las concentraciones son fluctuantes, y su comportamiento tampoco es el esperado para una administración extravasal intramuscular, ya que desde el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, y a pesar de que la velocidad de absorción del mismo es más rápida que la eliminación, el comportamiento normal de la curva en función del tiempo debería presentar una fase ascendente y, en estos dos casos en particular, no sucede de tal manera. (Berrocal. L. y Fonseca, L., 2012).

Pese que el fármaco utilizado es igual que el del primer análisis y, además, tiene la misma concentración que el original -el Alin-, se podría decir que dichas fluctuaciones de concentraciones pueden deberse a reacción de los excipientes con el hidróxido de sodio 0,001M que se usó como medio para simular el plasma humano. (Véase la tabla 54).

Tabla 53. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

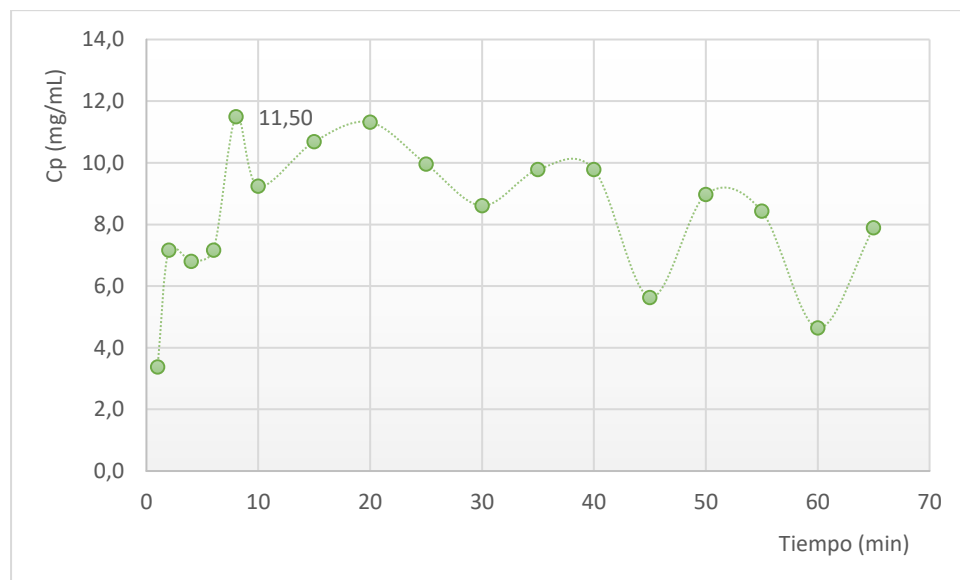
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	3,376	1,216
2	7,165	1,969
4	6,804	1,917
6	7,165	1,969
8	11,495	2,441
10	9,240	2,223
15	10,68	2,368
20	11,31	2,426
25	9,961	2,298
30	8,608	2,152
35	9,781	2,280

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
40	9,781	2,280
45	5,631	1,728
50	8,969	2,193
55	8,428	2,131
60	4,639	1,534
65	7,887	2,065

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 32 se puede observar que este fenómeno farmacocinético no se cumple; además, también se puede ver que en estos dos casos la Dexametasona Fosfato Genérica nunca igualó la velocidad de absorción a la de la eliminación, y no se alcanzó el valor máximo en la curva de los niveles plasmáticos ni el tiempo máximo de absorción; este comportamiento del fármaco podría ser debido a alguna interacción de sus excipientes con el medio utilizado en la simulación.

Figura 32. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravascular del Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis de los parámetros farmacocinéticos del fármaco, se debieron eliminar de nuevo varios tiempos de las muestras, con el fin de lograr calcular los valores teóricos de las constantes de eliminación y absorción, así como el tiempo máximo de absorción y la concentración plasmática máxima. Cuando se comparó con el análisis visual, se lograron ver las diferencias en todos los valores, y se denota que el comportamiento del medicamento nunca fue el esperado para una administración parenteral extravasal. (Véanse la tabla 55 y la figura 32).

Tabla 54. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico de Forma Individual, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor
k_{el} / min^{-1}	0,00917
k_a / min^{-1}	0,10989
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	9,117
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	22,59

Nota: Elaboración propia, 2019.

Al comparar la combinación vs. individual de la Dexametasona Fosfato Genérico por segunda ocasión, se pudieron observar variaciones en las concentraciones, estableciendo que estas fueron mucho mayores, pero menos fluctuantes en la combinación; los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla 56 y en la figura 33, demostrando así que al administrarlas juntas van a estar aumentadas las concentraciones de fármaco en sangre.

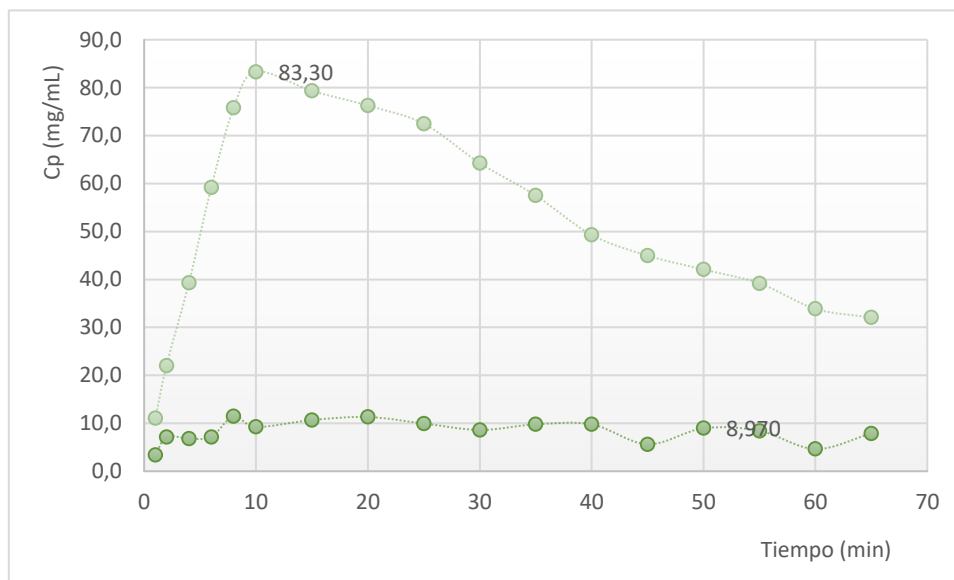
Tabla 55. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	11,04	2,402
2	22,05	3,093
4	39,28	3,671
6	59,21	4,081
8	75,81	4,328
10	83,30	4,422
15	79,33	4,374
20	76,26	4,334
25	72,48	4,283
30	64,27	4,163
35	57,50	4,052
40	49,29	3,898
45	44,96	3,806
50	42,08	3,739
55	39,19	3,668
60	33,87	3,522
65	32,06	3,468

Nota: Elaboración propia, 2019.

Sobre la Dexametasona Fosfato Genérico combinada con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) por segunda ocasión, se observó, en el análisis visual, que en su curva las concentraciones plasmáticas iban de manera ascendente en sus tiempos bajos, y presentó una descendencia en los tiempos altos; mientras que cuando se hizo la observación individual, la curva presentaba unas concentraciones fluctuantes, y se determinó la hipótesis de observar al fármaco solo como una posible falla terapéutica para el paciente. (Véase la figura 33).

Figura 33. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Al realizar el cálculo de los parámetros farmacocinéticos por segunda vez para el fármaco se pudo observar que sí hubo variación de la administración combinada con respecto a la administración por separado, independientemente de si se comparaba contra solo el Diclofenaco Sódico Genérico o solo la Dexametasona Fosfato Genérico; se puede observar que la K_{el} y el $t_{m\acute{a}x}$ disminuyeron en la pareja; esto nos indica que el fármaco iba a estar más tiempo en sangre, por lo que su constante de eliminación disminuyó.

Además de que, al disminuir el $t_{m\acute{a}x}$, fue menor el tiempo que se necesitó para alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre. En el caso de la constante de absorción, esta se vio aumentada, y la $C_{p_{m\acute{a}x}}$ también aumentó, pero solo lo hizo de forma significativa en la comparación de la pareja contra la Dexametasona Fosfato Genérico sola. (Véase la tabla 57).

Tabla 56. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico Combinada con Diclofenaco Sódico Genérico, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00917	0,01948
k_a / min^{-1}	0,10989	0,22286
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	9,117	79,08
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	22,59	11,98

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Diclofenaco Sódico Genérico Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico

En cuanto al segundo análisis del Diclofenaco Sódico Genérico por separado, se puede observar en las tablas 16 y 17 y en la figura 13.

En la tabla 58 se representaron las concentraciones establecidas para el fármaco de forma combinada con el corticoesteroide en una misma jeringa, y administrado por vía intramuscular en el equipo simulación in vitro; se observó que dichas concentraciones plasmáticas van en ascenso a través del tiempo, alcanzando una concentración plasmática máxima a los diez minutos, y después descender las concentraciones a partir de los quince minutos.

Tabla 57. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Diclofenaco Fosfato Genérico combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

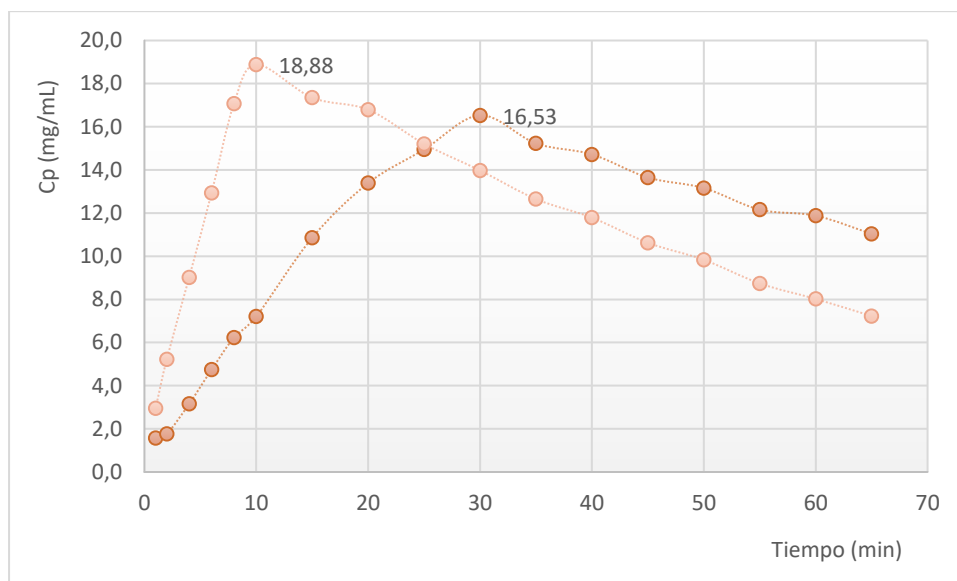
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	2,949	1,081
2	5,228	1,654
4	9,021	2,200
6	12,93	2,559

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
8	17,07	2,837
10	18,88	2,938
15	17,35	2,854
20	16,79	2,821
25	15,21	2,722
30	13,98	2,637
35	12,65	2,538
40	11,79	2,467
45	10,63	2,363
50	9,835	2,286
55	8,741	2,168
60	8,020	2,082
65	7,229	1,978

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 34 se logra ver el comportamiento de la curva del fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) combinado vs. individual, donde combinado llegó en menos tiempo y en más cantidad a su máxima concentración plasmática; en ambos casos presentaron curvas ascendentes proyectando una cinética de primer orden, que siguen una curva ascendente, llegan a una concentración plasmática máxima y luego descienden.

Figura 34. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el segundo análisis, los parámetros farmacocinéticos calculados teóricamente individual y combinado para el fármaco presentaron valores numéricos diferentes en ambos casos, al igual que su $C_{p_{máx}}$ tuvo variación, siendo de mayor valor y su $t_{máx}$, presentando un valor menor estando combinado. Visualmente, las concentraciones y los tiempos son distintos a los calculados teóricamente, pues en este caso son mayores sus valores. (Véanse la tabla 59 y la figura 34).

Tabla 58. Parámetros Farmacocinéticos de Diclofenaco Sódico Genérico Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01077	0,01795
k_a / min^{-1}	0,01712	0,03190
$C_{p_{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957	5,208
$t_{máx} / \text{min}$	72,99	41,22

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con el Dexametasona Fosfato Genérico

En cuanto al primer análisis del Voltarén por separado, se puede observar en las tablas 24 y 25 y en la figura 17.

En el caso del Voltarén mezclado con el corticoesteroide, como se puede ver en la tabla 60, al determinar todas las concentraciones a través del tiempo en la prueba, se observó, dentro de los resultados esperados, que estas fueron en aumento y, conforme pasaba el tiempo, fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentaban una concentración plasmática máxima ($C_{p_{m\acute{a}x}}$) para treinta y cinco minutos, lo que nos indicaba que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado; para luego empezar a descender las concentraciones en ambos casos.

Se puede decir que acerca de la diferencia de tiempo para conseguir su concentración plasmática máxima vs. a la individual, se deduce una posible hipótesis, que puede deberse a una probable interacción con el corticoesteroide, y esto produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas.

Tabla 59. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

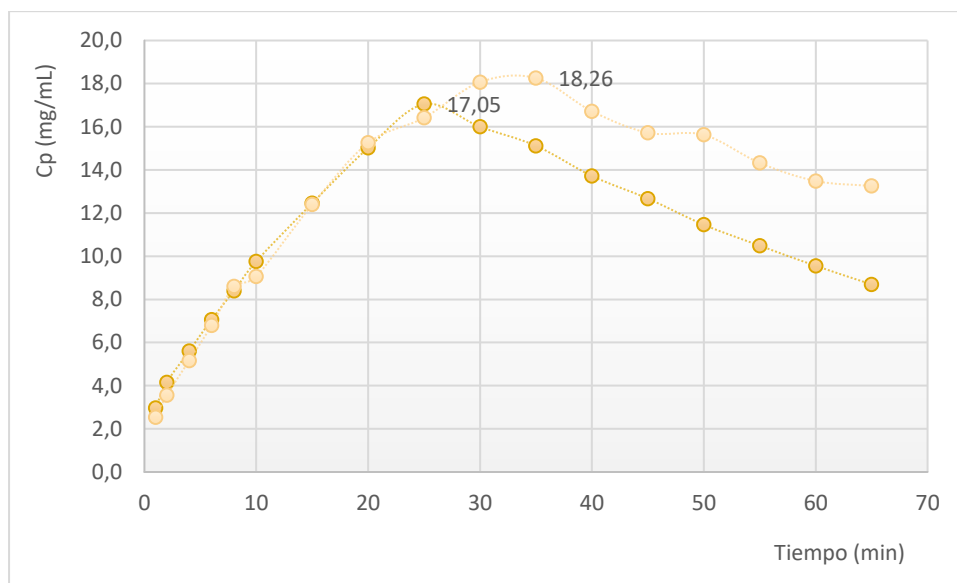
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	2,530	0,928
2	3,553	1,268
4	5,159	1,641
6	6,787	1,915
8	8,602	2,152
10	9,067	2,205
15	12,39	2,517
20	15,26	2,725
25	16,42	2,798

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
30	18,07	2,894
35	18,26	2,905
40	16,72	2,817
45	15,72	2,755
50	15,63	2,749
55	14,32	2,662
60	13,49	2,602
65	13,25	2,584

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 35, correspondiente al análisis del Voltarén administrado de forma concomitante con el corticoesteroide en una misma jeringa, se observa que las curvas obtenidas son ascendentes; se puede decir que en la administración extravasal vía intramuscular en el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, pese a que la velocidad de absorción es más rápida que la eliminación y, por consiguiente, la curva obtenida en función del tiempo va a presentar una fase ascendente; se puede decir que tanto el proceso de absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer orden. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 35. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasas de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto a los valores de los parámetros farmacocinéticos para el Voltarén individual vs. combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, se logró observar un notable descenso en esta ocasión, cuando se encontraba en la mezcla en las constantes de eliminación y absorción, al contrario de sus valores teóricos, calculados de la concentración plasmática máxima y tiempo máximo de absorción. Al igual que en las otras pruebas realizadas en el laboratorio a nivel in vitro, difieren los valores teóricos de los del análisis visual del fármaco.

Tabla 60. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01778	0,00976
k_a / min^{-1}	0,02304	0,01534
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	3,099	3,588
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	49,02	81,03

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinada con el Voltarén

En cuanto al primer análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico por separado, se puede observar en las tablas 48 y 49 y en la figura 29.

En el análisis de Dexametasona Fosfato Genérico en combinación con el antiinflamatorio no esteroideo, se pudo ver que las concentraciones conseguidas en esta prueba tienen un comportamiento ascendente, desde el primer minuto hasta el minuto veinticinco; en la muestra tomada a los treinta minutos presenta la concentración plasmática máxima (77,08 mg/mL), y las concentraciones empezaron a descender a partir de los treinta hasta los sesenta y cinco minutos, que fue la toma de la última muestra. (Véase la tabla 62).

Tabla 61. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis

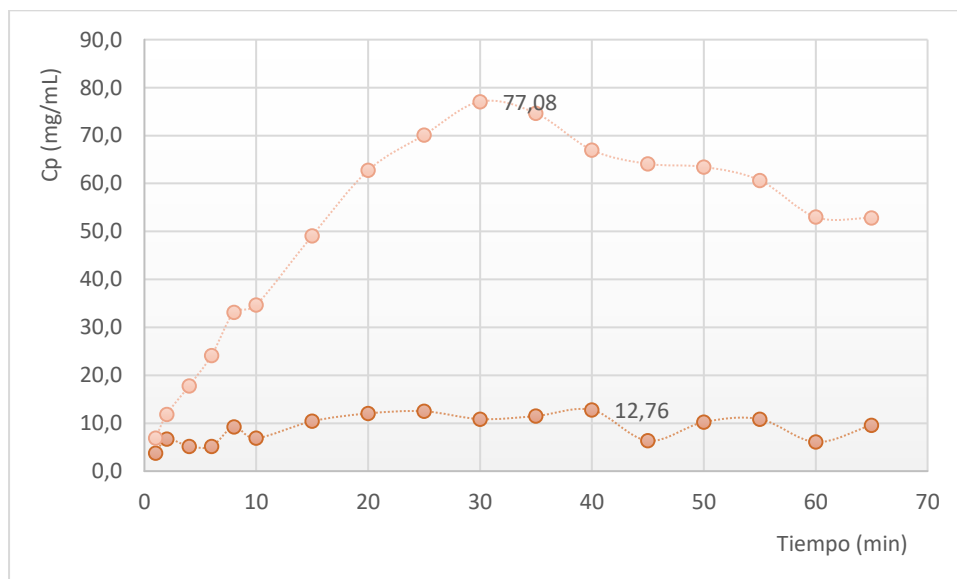
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	6,895	1,931
2	11,86	2,473
4	17,81	2,880
6	24,12	3,183
8	33,15	3,501
10	34,68	3,546
15	49,11	3,894
20	62,73	4,139
25	70,13	4,250
30	77,08	4,345
35	74,64	4,313
40	66,97	4,204
45	64,09	4,160

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
50	63,45	4,150
55	60,66	4,105
60	52,99	3,970
65	52,81	3,967

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 36 se puede observar que el fármaco, estando en la mezcla, en su curva, sí cumple con una cinética de primer orden; además, también se puede ver que la Dexametasona Fosfato Genérico sí alcanza el valor máximo en la curva de los niveles plasmáticos, y se evidencia visualmente el tiempo máximo de absorción. La curva es ascendente en sus tiempos bajos y descendente en sus tiempos altos.

Figura 36. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto a los valores obtenidos en los parámetros farmacocinéticos con el Voltarén combinado e individual, se denota que hubo una disminución en los valores combinados de las constantes de eliminación y absorción; por el contrario, en los valores de la concentración plasmática máxima y el tiempo máximo de absorción se observa un aumento.

Tabla 62. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00309	0,01115
k_a / min^{-1}	0,16421	0,08543
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	9,965	67,62
$t_{\text{máx}} / \text{min}$	24,66	27,41

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Voltarén Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico

En cuanto al segundo análisis del Voltarén por separado, se puede observar en las tablas 30 y 31 y en la figura 20.

Como se puede ver en la tabla 64, al determinar todas las concentraciones a través del tiempo en la prueba, en el segundo caso del Voltarén mezclado con el corticoesteroide, se observó dentro de los resultados esperados que estas fueron en aumento y, conforme pasaba el tiempo, estas fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentaban una concentración plasmática máxima ($C_{p_{\text{máx}}}$) para treinta y cinco minutos, lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado, para luego empezar a descender las concentraciones en ambos casos.

Se puede decir que, de la diferencia de tiempo para conseguir su concentración plasmática máxima vs. la individual, se deduce una posible hipótesis, que puede deberse a una probable interacción con el corticoesteroide, y esto produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas.

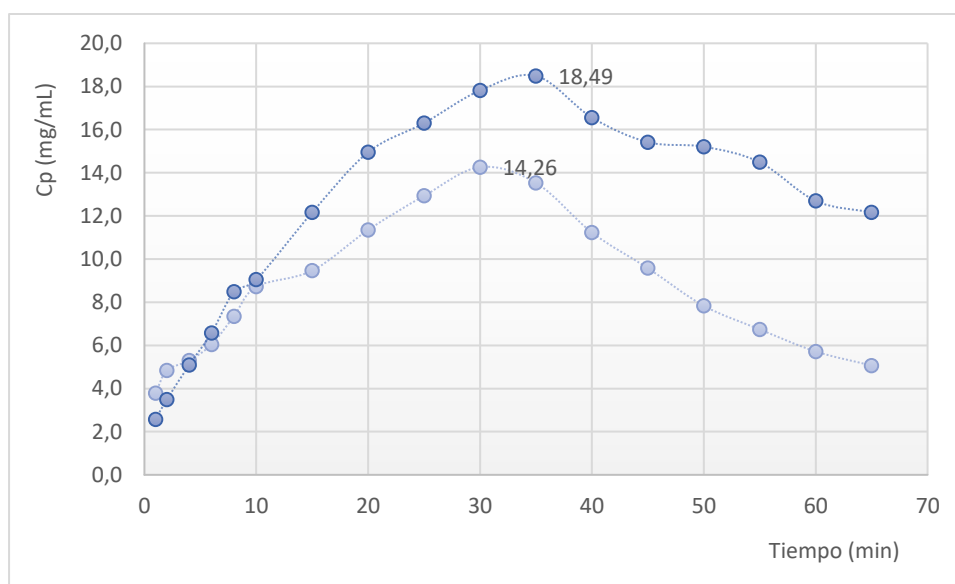
Tabla 63. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Voltarén combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	2,576	0,946
2	3,484	1,248
4	5,089	1,627
6	6,578	1,884
8	8,485	2,138
10	9,044	2,202
15	12,16	2,498
20	14,95	2,705
25	16,30	2,791
30	17,81	2,880
35	18,49	2,917
40	16,56	2,807
45	15,42	2,736
50	15,21	2,722
55	14,49	2,673
60	12,70	2,541
65	12,16	2,498

Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el análisis del Voltarén administrado de forma concomitante con Dexametasona Fosfato Genérico en una misma jeringa, mostrado en la figura 37, se observa que en las curvas obtenidas son ascendentes; se puede decir que en la administración extravasal vía intramuscular, en el instante en que el fármaco se ha absorbido se elimina, pese a que la velocidad de absorción es más rápida que la eliminación y, por consiguiente, la curva obtenida en función del tiempo va a presentar una fase ascendente; se puede decir que tanto el proceso de absorción como el de eliminación se considera que presentan cinéticas de primer orden. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 37. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En cuanto a los valores de los parámetros farmacocinéticos para el Voltarén individual vs. combinado con el corticoesteroide, se logró observar un notable descenso en esta ocasión, cuando se encontraron en la mezcla las constantes de eliminación y absorción, al contrario de sus valores teóricos, calculados de la concentración plasmática máxima y tiempo máximo de absorción. Al

igual que en las otras pruebas realizadas en el laboratorio a nivel in vitro, difieren los valores teóricos de los del análisis visual del fármaco.

Tabla 64. Parámetros Farmacocinéticos de Voltarén Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,03321	0,01243
k_a / min^{-1}	0,03915	0,01848
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	2,435	3,279
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	28,18	65,57

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrada Individual y Combinada con el Voltarén

En cuanto al primer análisis de Dexametasona Fosfato Genérico por separado, se pueden observar en las tablas 48 y 49 y en la figura 29.

Para este segundo análisis de Dexametasona Fosfato Genérico en combinación con el antiinflamatorio no esteroideo Voltarén, se pudo ver que las concentraciones conseguidas en esta prueba tienen un comportamiento ascendente desde el primer minuto hasta el minuto veinticinco; en la muestra tomada a los treinta minutos presenta la concentración plasmática máxima (78,16 mg/mL) y las concentraciones empezaron a descender a partir de los treinta hasta los sesenta y cinco minutos, que fue la toma de la última muestra. (Véase la tabla 66).

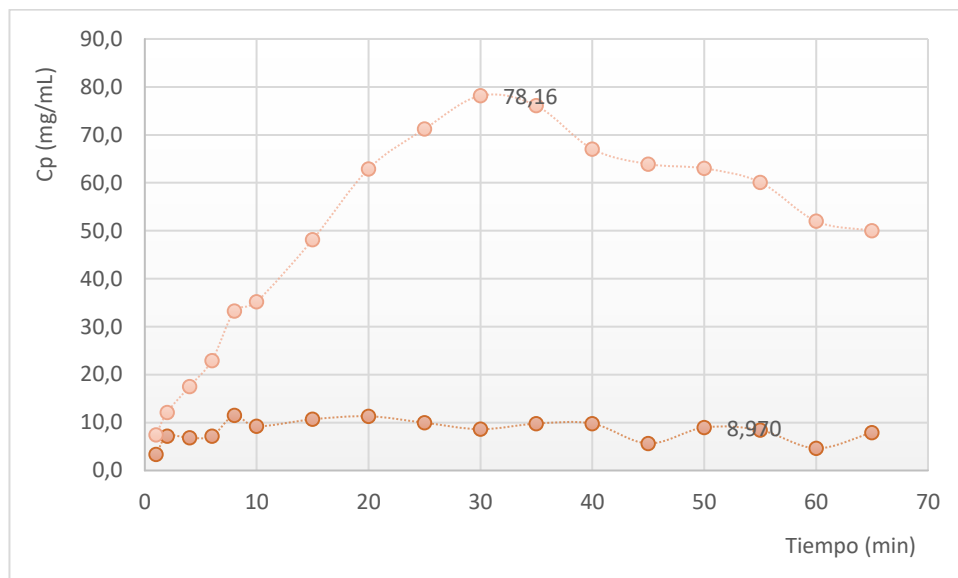
Tabla 65. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	7,436	2,006
2	12,13	2,495
4	17,54	2,864
6	22,95	3,133
8	33,24	3,504
10	35,22	3,562
15	48,12	3,874
20	62,91	4,142
25	71,21	4,266
30	78,16	4,359
35	76,08	4,332
40	67,06	4,206
45	63,91	4,157
50	63,00	4,143
55	60,12	4,096
60	52,00	3,951
65	50,01	3,912

Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis visual, mostrado en la figura 38, se puede observar que el fármaco, estando en la mezcla, en su curva, sí cumple con una cinética de primer orden; además, también se puede ver que la Dexametasona Fosfato Genérico sí alcanza el valor máximo en la curva de los niveles plasmáticos, y se evidencia visualmente el tiempo máximo de absorción. La curva es ascendente en sus tiempos bajos y descendente es sus tiempos altos.

Figura 38. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

Para el segundo análisis, los parámetros farmacocinéticos calculados teóricamente individual y combinado para el fármaco, presentaron valores numéricos diferentes en ambos casos, al igual que su $C_{p\text{máx}}$ y su $t_{\text{máx}}$, presentando valores mayores, estando combinado. Visualmente, las concentraciones y los tiempos son distintos a los calculados teóricamente, pues en este caso son mayores sus valores. (Véanse la tabla 67 y la figura 38).

Tabla 66. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Voltarén, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00917	0,01306
k_a / min^{-1}	0,10989	0,08200
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	9,117	67,93
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	22,59	26,65

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico

En cuanto al primer análisis del Berifen por separado, se puede observar en las tablas 36 y 37 y en la figura 23.

En la tabla 68 se arrojan las concentraciones plasmáticas obtenidas con el Berifen mezclado con el corticoesteroide; se observó, dentro de los resultados esperados, que estas fueron en aumento y, conforme pasaba el tiempo, fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentaban una concentración plasmática máxima a los 25 minutos (19,16 mg/mL), lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado, a pesar de que las mismas fueron realizadas en días diferentes, para luego empezar a descender las concentraciones.

Tabla 67. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	1,250	0,223
2	3,204	1,165
4	7,625	2,031
6	9,137	2,212
8	11,84	2,471
10	14,49	2,673
15	19,16	2,953
20	17,37	2,855
25	15,72	2,755
30	14,77	2,692
35	13,12	2,574
40	11,86	2,473

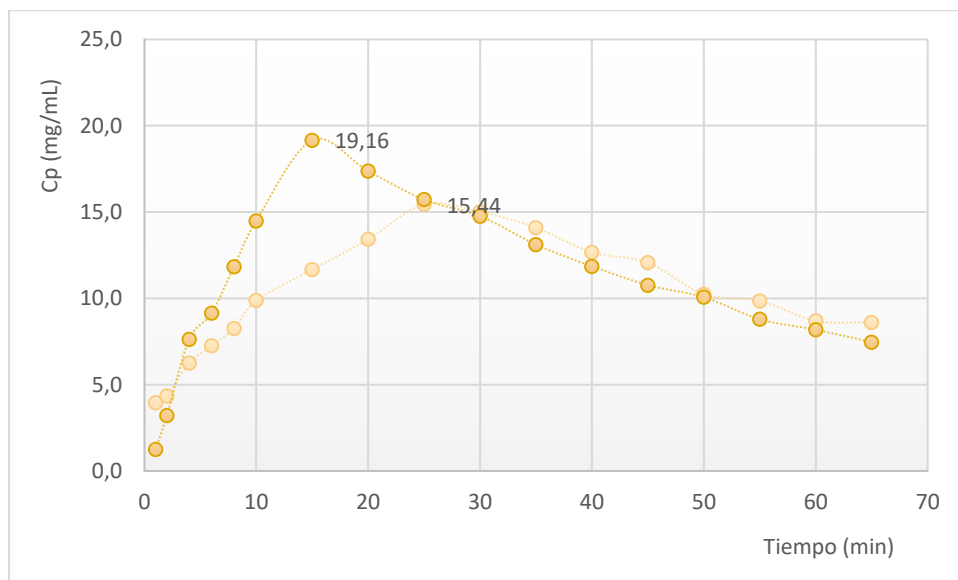
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
45	10,77	2,376
50	10,07	2,309
55	8,788	2,173
60	8,183	2,102
65	7,462	2,010

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 39, correspondiente a la prueba del Berifen administrado por combinado, se observa que la velocidad de absorción es más rápida que la de eliminación; por consiguiente, la curva en función del tiempo presenta una fase ascendente; además, se puede observar que en los primeros tiempos después de la administración, la concentración del fármaco remanente en el lugar de absorción es superior a la existente en el plasma, por lo que se podría decir que inicialmente la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación en la primera parte de la curva.

A los 15 minutos, aproximadamente, se observa una concentración plasmática máxima ($C_{p_{m\acute{a}x}}$), alcanzada donde las velocidades de absorción y eliminación se igualan, y posteriormente la curva va en descenso, lo que indica que la velocidad de eliminación es superior a la de absorción, y el proceso de eliminación del fármaco es más importante.

Figura 39. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis presentado en la tabla 69, sobre los parámetros farmacocinéticos para el Berifen combinado e individual, se observó que tanto los valores de la constante de absorción como de eliminación presentaron un aumento, al igual que la concentración plasmática máxima; en cambio, el tiempo máximo de absorción presentó una disminución. Al comparar este análisis teórico con el visual, también se notaron las diferencias en los valores.

Tabla 68. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01723	0,01898
k_a / min^{-1}	0,02231	0,03186
$C_{p\text{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	2,853	4,928
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	50,87	40,21

Nota: Elaboración propia, 2019.

Primeros Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrado Individual y Combinado con el Berifen

En cuanto al primer análisis de Dexametasona Fosfato Genérico por separado, se puede observar en las tablas 48 y 49 y en la figura 29.

En la tabla 70 se muestran las concentraciones plasmáticas obtenidas para el corticoesteroide combinado con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), donde se logró observar que las concentraciones plasmáticas desde el primer tiempo empiezan un ascenso, llegando a alcanzar la máxima concentración a los quince minutos (96,65 mg/mL), para posteriormente a este tiempo, empezar el descenso en sus valores.

Tabla 69. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis

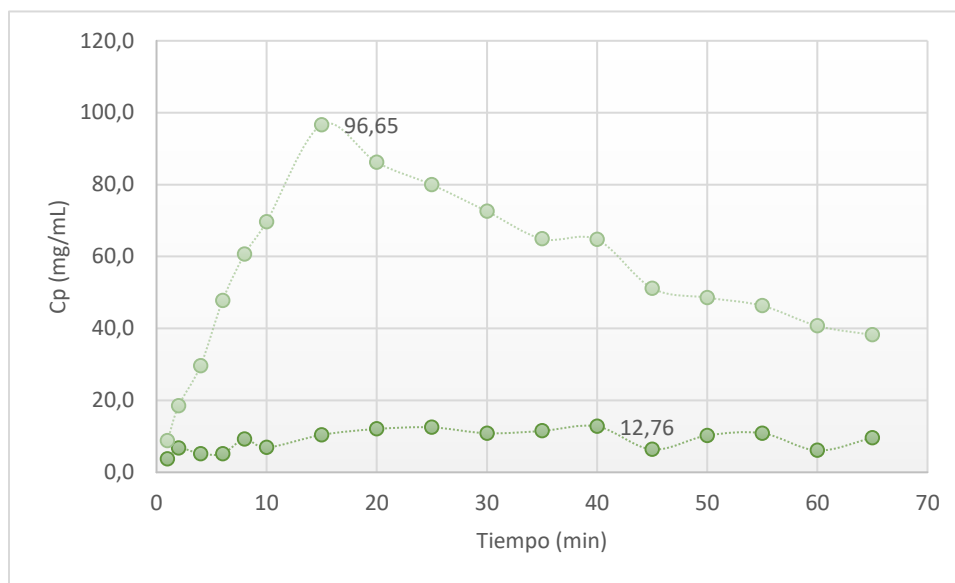
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	8,789	2,174
2	18,44	2,915
4	29,63	3,389

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
6	47,76	3,866
8	60,66	4,105
10	69,68	4,244
15	96,65	4,571
20	86,19	4,457
25	79,96	4,382
30	72,57	4,284
35	64,90	4,173
40	64,72	4,170
45	51,19	3,935
50	48,57	3,883
55	46,32	3,835
60	40,72	3,707
65	38,20	3,643

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 40 se presenta la curva de los niveles plasmáticos Dexametasona Fosfato Genérico mezclada con Berifen; se observa que la curva tiene un comportamiento farmacocinético de primer orden, presenta su primer tramo un ascenso en las concentraciones, sí alcanza su concentración plasmática máxima y luego, en su último tramo presenta un descenso en las concentraciones plasmáticas.

Figura 40. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 71 se manifiestan los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la Dexametasona Fosfato Genérico de manera individual y combinada; se logró ver que dichos valores, cuando se encuentran en la mezcla, tienden a presentar un aumento (K_a , K_{el} y $C_{p_{m\acute{a}x}}$), al contrario de su valor de $t_{m\acute{a}x}$ que es menor, lo que denuncia que toma menos tiempo para alcanzar la máxima concentración cuando se combina con el corticoesteroide.

Tabla 70. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Primer Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,00309	0,01866
k_a / min^{-1}	0,16421	0,13157
$C_{p_{m\acute{a}x}} / \text{mgL}^{-1}$	9,965	77,42
$t_{m\acute{a}x} / \text{min}^{-1}$	24,66	17,30

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis del Berifen Administrado Individual y Combinado con la Dexametasona Fosfato Genérico

En cuanto al segundo análisis del Berifen por separado, se puede observar en las tablas 42 y 43 y en la figura 26.

En la tabla 72 se proyectan las concentraciones plasmáticas obtenidas con el Berifen mezclado con el corticoesteroide. Se observó, dentro de los resultados esperados, que estas fueron en aumento y, conforme pasaba el tiempo, fueron disminuyendo a causa de que el fármaco se estaba eliminando; presentaban una concentración plasmática máxima a los 15 minutos (19,63 mg/mL), lo que nos indica que las velocidades de absorción y eliminación se han igualado, a pesar de que las mismas fueron realizadas en días diferentes, para luego empezar a descender las concentraciones.

Tabla 71. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal del Berifen combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	1,413	0,346
2	3,344	1,207
4	7,718	2,044
6	9,044	2,202
8	11,88	2,475
10	14,77	2,692
15	19,63	2,977
20	17,86	2,883
25	15,77	2,758
30	14,51	2,675
35	13,16	2,577
40	11,72	2,461

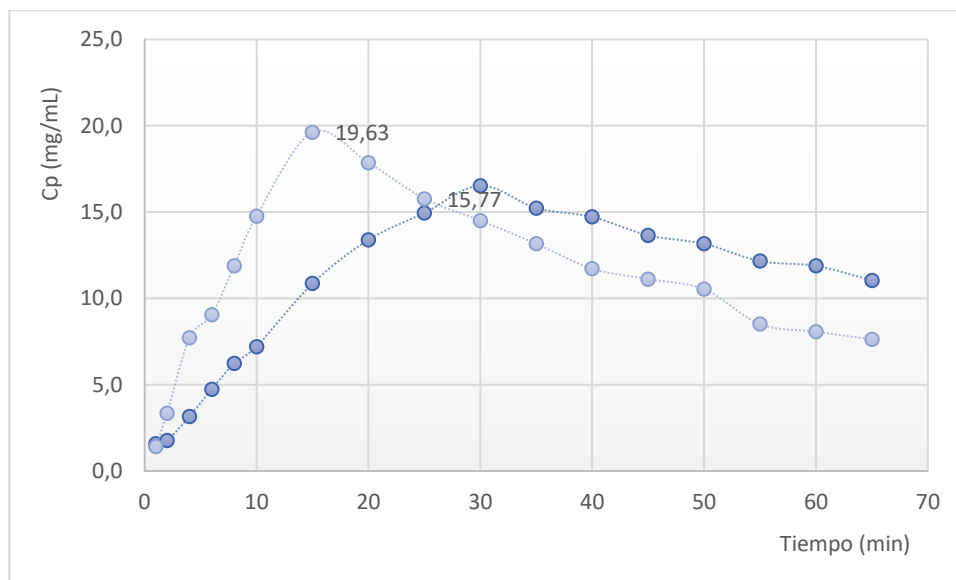
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
45	11,11	2,408
50	10,53	2,354
55	8,509	2,141
60	8,067	2,088
65	7,625	2,031

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la figura 41, que concierne a la prueba del Berifen administrado por combinado, se observa que la velocidad de absorción es más rápida que la de eliminación; por consiguiente, la curva en función del tiempo presenta una fase ascendente; además, se puede observar que en los primeros tiempos después de la administración, la concentración del fármaco remanente en el lugar de absorción es superior a la existente en el plasma, por lo que se podría decir que inicialmente la velocidad de absorción es superior a la velocidad de eliminación en la primera parte de la curva.

A los 15 minutos aproximadamente se observa una concentración plasmática máxima ($C_{p_{m\acute{a}x}}$), alcanzada donde las velocidades de absorción y eliminación se igualan, y posteriormente la curva va en descenso, lo que indica que la velocidad de eliminación es superior a la de absorción, y el proceso de eliminación del fármaco es más importante. (Berrocal, L. y Fonseca, L., 2012).

Figura 41. Curva Obtenida de Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En el análisis mostrado en la tabla 73 de los parámetros farmacocinéticos para el Berifen combinado e individual, se observó que tanto los valores de la constante de absorción como de eliminación presentaron un aumento, al igual que la concentración plasmática máxima; por el contrario, el tiempo máximo de absorción presentó una disminución. Al comparar este análisis teórico con el visual, también se notaron las diferencias en los valores.

Tabla 72. Parámetros Farmacocinéticos de Berifen Combinado con Dexametasona Fosfato Genérico, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
k_{el} / min^{-1}	0,01077	0,02045
k_a / min^{-1}	0,01712	0,03293
$C_{p_{\text{máx}}} / \text{mgL}^{-1}$	3,957	4,960
$t_{\text{máx}} / \text{min}^{-1}$	72,99	38,17

Nota: Elaboración propia, 2019.

Segundos Análisis de la Dexametasona Fosfato Genérico Administrada Individual y Combinada con el Berifen

En cuanto al segundo análisis de Dexametasona Fosfato Genérico por separado, se puede observar en las tablas 54 y 55 y en la figura 32.

En la tabla 74 se muestran las concentraciones plasmáticas obtenidas para el corticoesteroide (Dexametasona Fosfato Genérico), combinado con el antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) (Berifen), donde se logró observar que las concentraciones plasmáticas desde el primer tiempo empiezan un ascenso, llegando a alcanzar la máxima concentración a los quince minutos (88,08 mg/mL) para, posterior a este tiempo, empezar el descenso en sus valores.

Tabla 73. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis

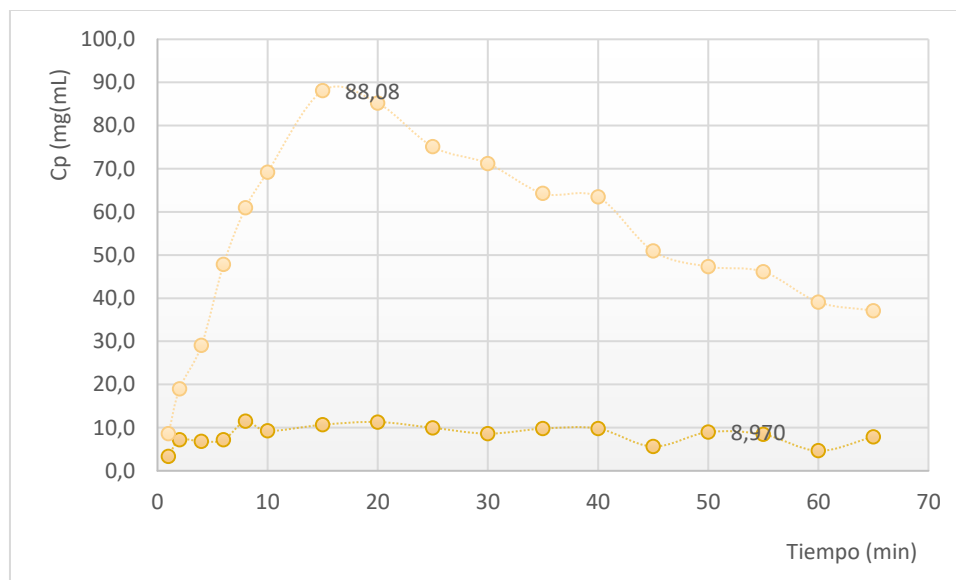
t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
1	8,609	2,153
2	18,98	2,944
4	29,09	3,370
6	47,85	3,868
8	60,93	4,110

t (min)	Concentración (mg/mL)	Ln Concentraciones
10	69,23	4,237
15	88,08	4,478
20	85,23	4,445
25	75,09	4,319
30	71,21	4,266
35	64,27	4,163
40	63,45	4,150
45	50,92	3,930
50	47,31	3,857
55	46,13	3,832
60	39,10	3,666
65	37,11	3,614

Nota: Elaboración propia, 2019.

En esta parte se presenta la curva de los niveles plasmáticos Dexametasona Fosfato Genérico mezclada con Berifen; se observa que la curva tiene un comportamiento farmacocinético de primer orden, presenta su primer tramo un ascenso en las concentraciones, sí alcanza su concentración plasmática máxima y luego, en su último tramo, presenta un descenso en las concentraciones plasmáticas.

Figura 42. Niveles Plasmáticos Simulados Luego de la Administración Parenteral Extravasal de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis



Nota: Elaboración propia, 2019.

En la tabla 71 se manifiestan los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la Dexametasona Fosfato Genérico de manera individual y combinada; se logró ver que dichos valores, cuando se encuentran en la mezcla, tienden a presentar un aumento (K_a y $C_{p_{máx}}$), al contrario de sus valores de $t_{máx}$ y K_{el} que son menores, lo que denuncia que toma menos tiempo para alcanzar la máxima concentración cuando se combina con el corticoesteroide.

Tabla 74. Parámetros Farmacocinéticos de Dexametasona Fosfato Genérico combinada con Berifen, Segundo Análisis

Parámetro Farmacocinético	Valor Individual	Valor combinado
K_{el} / min^{-1}	0,00917	0,01862
k_a / min^{-1}	0,10989	0,13581
$C_{p_{máx}} / \text{mgL}^{-1}$	9,117	76,48
$t_{máx} / \text{min}^{-1}$	22,59	16,96

Nota: Elaboración propia, 2019.

Principales hallazgos en relación con la percepción de los farmacéuticos y la cultura médica sobre la administración de diclofenaco sódico y dexametasona fosfato simultánea y por separado

❖ ¿Han administrado estos medicamentos de forma combinada?

- 3 de los participantes dicen sí.
- 1 de los participantes dicen no.

- Si la respuesta es SÍ:
- Cómo lo han realizado:

¿Cargando ambos fármacos en la misma jeringa o no?

- 2 de los participantes dicen sí.
- 2 de los participantes dicen no.

Si no los han cargado en la misma jeringa, ¿los han administrado en el mismo sitio?

- 4 de los participantes, de forma separada, lo hacen en diferente glúteo.

❖ ¿Cuáles son los problemas de salud más frecuentes por los que consultan en su farmacia de comunidad para la administración de la “parejita”?

Los 4 participantes: gripe, dolores musculares en general, dolores dentales.

❖ ¿Consideran que es conveniente la administración combinada? ¿Por qué?

1 de los participantes dice que no, porque no hay necesidad en gripe, más que todo por los efectos secundarios que producen los esteroides, que es bajar las defensas, y esta patología, donde el paciente tiene las defensas bajas, es contraproducente.

1 de los participantes dice que no, por la afectación, en un futuro, al sistema inmunológico del paciente, presentando a largo plazo problemas renales y otros.

1 de los participantes dice que no, ya que no hay necesidad de utilizar dos fármacos que van a desinflamar y quitar el dolor, aunque tengan diferentes mecanismos de acción,

sumado que el corticoesteroide va a bloquear el mecanismo del antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).

1 de los participantes dice que no; él no hace combinación en ninguna circunstancia, sino que toma otras alternativas de tratamiento.

- ❖ ¿Consideran que existe modificación en el comportamiento de estos fármacos si se administran combinados, en comparación con su administración individual?

Los 4 participantes dicen que por lo menos a la vista no, se ve igual.

- ❖ ¿Qué criterio utiliza para la escogencia de la marca de los medicamentos?

3 participantes dicen que escogen los originales o los que hayan usado, que tengan buena respuesta efectiva en el paciente.

1 de los participantes dice que toma en cuenta tratar de irse por el original, economía para el paciente, si el medicamento tiene un buen respaldo y visita médica y por experiencia de uso del fármaco con el paciente.

- ❖ ¿Qué tipo de información brinda usted al paciente a las alternativas de administración si este le sugiere una sola aplicación?

Los 4 los participantes en este caso dicen que ellos le explican, al paciente, que se deben aplicar por separado y una en cada glúteo, que no es necesario colocar los 2 medicamentos, que es suficiente con solo uno, y prefieren explorar la vía oral.

Presentación de resultados de análisis de laboratorio in vitro

- ❖ ¿Qué puede concluir usted acerca de los resultados expuestos?

1 participante concluye que se queda usando las marcas originales y que la aplicación de la parejita no es tan conveniente.

1 de los participantes considera, desde el punto de vista en cuanto a la eficacia, ya que minimiza tiempo de acción y aumenta concentraciones; que también, estas altas concentraciones alcanzadas por los fármacos, pueden causar otro tipo de problemas de salud a largo plazo.

2 de los participantes concluyen que se logra hacer un efecto rápido para el tratamiento de los síntomas, pero no se llega a curar la patología; en este caso es preferible optar por otra vía de administración.

- ❖ ¿Administraría los medicamentos de forma combinada? Por favor, explique.

Los 4 participantes dicen que no, porque no es conveniente y, además, prefieren explicarle al paciente que solo trataría los síntomas, mas no la patología en sí.

- ❖ ¿Creen ustedes que a partir de estos resultados se debería modificar la manera de la administración de estos fármacos?

Los 4 participantes responden que sí, y que además prefieren optar por otras opciones.

- ❖ ¿Cuál de las marcas de los dos fármacos se venden más en su farmacia de comunidad?

Los 4 participantes dicen que las marcas originales.

- ❖ Según la información que usted posee, ¿este tipo de fluctuaciones puede estar determinada por la marca?

Los 4 participantes responden que sí y, además, que también puede que tenga alguna relación con el inyectable que se ponga primero y cuál después; además de que también es un tema de bioequivalencia de los medicamentos, validación de los reactivos y materia prima que se usan para la fabricación del fármaco.

- ❖ ¿Cuál cree usted que deber ser el rol del farmacéutico ante las evidentes diferencias de las modalidades de la administración de los fármacos?

Los 4 participantes dicen que la educación al paciente es el principal rol acerca del uso de estos medicamentos, su aplicación, efectos y usos terapéuticos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este siguiente capítulo se presentan las conclusiones obtenidas tras el análisis de resultados; también se mencionan las recomendaciones, aplicables para futuras investigaciones.

Conclusiones

- Se lograron observar las variaciones que existen tras la administración en diferentes jeringas o en la misma jeringa, evidenciándose principalmente en las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas.
- Las ecuaciones, generadas a partir de las respectivas curvas de calibración, dieron un r^2 que indica una muy buena linealidad, y dentro de la cual se encuentran las concentraciones simuladas.
- Se determinó que el tiempo máximo de absorción al administrar los medicamentos en jeringas separadas es mayor y, conjuntamente, en la misma jeringa, requiere de menos tiempo para alcanzar dicha concentración.
- Se pudo observar que tanto la Dexametasona Fosfato como el Diclofenaco Sódico sufren un aumento en las concentraciones plasmáticas cuando se combinan, en las cuales el glucocorticoide fue el que más presentó aumentos en el valor de sus concentraciones plasmáticas.
- Se determinó que la variación de la velocidad de eliminación tuvo influencia en las concentraciones de los fármacos cuando se administraron combinados.

- Con los resultados obtenidos, se logró determinar que cuando el antiinflamatorio no esteroideo y el glucocorticoide se mezclan, los valores de los parámetros farmacocinéticos se incrementan, siendo el glucocorticoide el que más aumentos presentó.
- Se logró determinar que el 100% de los farmacéuticos en el grupo focal, no están de acuerdo con la combinación de los fármacos en una misma jeringa.
- Se pudo comprobar a través del grupo focal que el 100% de los doctores participantes, prefieren utilizar las marcas originales de los fármacos para la medicación de los pacientes.
- Se determinó a través del grupo focal, que el 100% de los farmacéuticos que participaron prefieren explorar también otras opciones de tratamiento para los síntomas de la gripe y dolores musculares.

Recomendaciones

- Se recomienda usar otra sustancia, como el HCl 0,001N, como medio para determinar si no tiene interacción con alguno de los medicamentos.
- Evaluar estos fármacos, manejando las mismas concentraciones y vías de administración a nivel in vivo, para verificar si ocurre una variación en la manera en que aumentan las concentraciones plasmáticas.
- A los profesionales en Farmacia, educar más al paciente acerca de las posibles interacciones que pueden tener el administrar el Diclofenaco Sódico y la Dexametasona Fosfato conjuntamente en una jeringa.
- A los farmacéuticos, explorar otras opciones de medicación y vías de administración para tratar los síntomas de un cuadro gripal y dolores en general.

- Al Ministerio de Salud de Costa Rica y al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, explorar la opción de realizar un protocolo para la administración y aplicación de este tipo de combinaciones inyectables en las farmacias de comunidad y hospitalarias.
- A los educadores, se les recomienda este tipo de análisis de combinaciones de fármacos a través de los sistemas de simulación como método de enseñanza en el campo de la farmacocinética, biofarmacia y otras áreas farmacéuticas, para tener una visualización de posibles interacciones medicamentosas.

REFERENCIAS

- Berrocal, L., & Fonseca, L. (2012). Farmacocinética. San José: Universidad de Costa Rica.
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2012). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Estados Unidos: Mc Graw Hill.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2010). Circular CCF-1913-07-10. San José.
- Caseres, G. (2013). Actualización de drogas inyectables. San José, Costa Rica: EDNASSS.
- Garza, L., Badillo, C., Montoya, S., Saenz, P., & Garza, H. (2013). Confirmación de Dexametasona y diclofenaco por LC-MS-MS como adulterantes en un producto herbolario. Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León., 498-503.
- Gibaldi, M., & Perrier, D. (2010). Farmacocinética. España: Reverte S.A.
- Gutiérrez, J. (2008). La medicina, una ciencia y un arte humanos. Madrid, España.
- Marin, M. (Abril de 2005). Tesis. Estudio de utilizacion de la combinacion de dexametasona con diclofenaco via intramuscular, en pacientes que visitan las farmacias comunitarias del canton central de heredia y de sus respectivos regentes farmaceuticos, en el periodo comprendido entre enero y abril del año 2005. San José, Costa Rica.

- Martínez, G. (1950). Historia de la Farmacia . Buenos Aires, Argentina.
- Martínez, H. M., Restrepo, J., Rondón, F., Quintana, G., & Iglesias, G. (2010). Historia de los Glucocorticoides .
- Masis, D. (Agosto de 2014). Tesis. Abordaje del uso y conocimiento del farmacéutico en la administración concomitante de diclofenaco y dexametasona vía intramuscular para aliviar los síntomas de la gripe, en pacientes que acuden a farmacias de la provincia de Cartago, en junio del 2014. San José, Costa Rica.
- Micheli, A., & Izaguirre, R. (2011). Las Ciencias Médicas en México durante el siglo XIX. México D.F., México.
- Rowland, M., & Tozer, T. (2011). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts Applications. Florida: the Point.
- Sallman, A. (1986). Historia del Diclofenaco. The American Journal of Medicine, 1 y 5.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. (2012). Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. Estados Unidos: Mc Graw Hill.
- Zúñiga, A. B. (Setiembre de 2016). Tesis . Determinación del conocimiento del usuario y el regente sobre el uso concomitante del diclofenaco y dexametasona en el tratamiento de la sintomatología de la gripe, en farmacias del cantón central de Alajuela en el período comprendido entre julio y agosto del 2016. San José, Costa Rica.