

FUNDAMENTACIÓN

EL PERFIL DEL MÉDICO DE PRIMER CONTACTO QUE FORMA LA ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y HOMEOPATÍA, CONTEMPLA UNA EDUCACIÓN INTEGRAL Y PROFUNDAMENTE HUMANISTA, EN DONDE EL SER HUMANO ES INVESTIGADO, ANALIZADO Y TRATADO EN FUNCIÓN DEL DESEQUILIBRIO SISTÉMICO QUE PRESUPONE LA ALTERACIÓN DE SU HOMEOSTASIS, BUSCANDO LA CAUSA PRIMERA, MÁS QUE SUS SOLAS CONSECUENCIAS. BAJO ESTE ORDEN DE IDEAS, EL CONOCIMIENTO DE LOS FÁRMACOS SE SUSTENTA EN EL PRINCIPIO DE QUE LA ENFERMEDAD ES UNA MANIFESTACIÓN DE TAL DESEQUILIBRIO, QUE ES DIFERENTE EN CADA INDIVIDUO, QUE ES MULTIFACTORIAL Y QUE ES INDISPENSABLE PARA SU PREVENCIÓN Y CURA, NO SÓLO UN DIAGNÓSTICO CERTERO Y OPORTUNO, SINO ADEMÁS, ENTENDER EL RESULTADO DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-ORGANISMO, CONDICIÓN SINE QUA NON PARA PODER EVITAR O POR LO MENOS MINIMIZAR, LOS POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS. LA ASIGNATURA SE ENCUENTRA UBICADA EN EL QUINTO SEMESTRE Y REQUIERE DEL CONOCIMIENTO DE AL MENOS, LAS ASIGNATURAS BIOMÉDICAS: ANATOMÍA HUMANA, BIOQUÍMICA MÉDICA, FISIOLÓGIA HUMANA, NEUROANATOMÍA, INMUNOLOGÍA MÉDICA, BIOMEDICINA MOLECULAR, MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA, ASÍ COMO FISIOPATOLOGÍA.

PROPÓSITO

1. **NIVEL DISCIPLINARIO:** AL FINALIZAR LA ASIGNATURA, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA ENTENDER Y EXPLICAR LO QUE EL ORGANISMO LE HACE A LOS FÁRMACOS, LO QUE ÉSTOS LE HACEN AL ORGANISMO, Y LA CONSECUENCIA FINAL DE LA INTERACCIÓN TOTAL DE ESTAS VARIABLES, INCLUYENDO POTENCIALES EFECTOS TÓXICOS.
 2. **NIVEL PROCEDIMENTAL:** AL FINALIZAR LA ASIGNATURA, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA UTILIZAR E INTERPRETAR CON SENTIDO CRÍTICO, LOS DISTINTOS CONTENIDOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN RELACIONADAS CON LA FARMACOLOGÍA BÁSICA, ADQUIRIR NUEVOS CONOCIMIENTOS CON SU PROPIO ESFUERZO, ASÍ COMO DESCUBRIR Y COMPRENDER LOS EFECTOS DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL ORGANISMO.
- NIVEL ACTITUDINAL:** AL FINALIZAR LA ASIGNATURA, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA DISCERNIR SOBRE EL NIVEL DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS. PARA EXAMINAR CRÍTICAMENTE PROPUESTAS SOBRE NUEVOS FÁRMACOS. PARA DISTINGUIR ENTRE EL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO Y EL PURAMENTE EMPÍRICO, ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS FÁRMACOS. PARA VALORAR LA INFORMACIÓN PROCEDENTE DE DISTINTAS FUENTES PARA FORMARSE UNA OPINIÓN PROPIA, QUE LE PERMITA EXPRESARSE CRÍTICAMENTE SOBRE PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL BINOMIO SALUD-ENFERMEDAD.

NOMBRE DE LA UNIDAD	NOMBRE DE LA UNIDAD	NOMBRE DE LA UNIDAD
---------------------	---------------------	---------------------

FUNDAMENTACIÓN PARTICULAR

LA UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS COMO MEDIDA TERAPÉUTICA, OBLIGA AL FACULTATIVO A CONOCER LO QUE OCURRE A LA SUSTANCIA, UNA VEZ QUE ÉSTA INGRESA AL ORGANISMO, ASÍ COMO LO QUE OCURRE AL ORGANISMO, UNA VEZ EN CONTACTO ÉSTE CON EL AGENTE QUÍMICO. ESTE CONOCIMIENTO BÁSICO PERMITE ESTABLECER INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS, ASÍ COMO PREDECIR EVENTUALES EFECTOS TÓXICOS.

PROPÓSITOS PARTICULARES

1. **NIVEL DISCIPLINARIO:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA CONOCER Y EXPLICAR EL CONCEPTO DE FARMACOCINÉTICA, SUS CAPÍTULOS DE ESTUDIO, ASÍ COMO LA INTERACCIÓN Y CONSECUENCIAS AL ENTRAR EN CONTACTO CON EL ORGANISMO.
2. **NIVEL PROCEDIMENTAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA DIFERENCIAR ENTRE EL NOMBRE COMERCIAL Y EL FARMACOLÓGICO O GENÉRICO DE CUALQUIER FORMA FARMACÉUTICA REGISTRADA. ADEMÁS, DEBE SER COMPETENTE PARA BUSCAR EFICIENTEMENTE EN BASES DE CONSULTA ESPECÍFICAS, INFORMACIÓN SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE MEDICAMENTOS SELECCIONADOS.
3. **NIVEL ACTITUDINAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA INTEGRARSE Y TRABAJAR EN EQUIPO. Y PARA PODER COMUNICARSE E INTERACTUAR DE MANERA PROACTIVA CON SUS PARES.

TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION						
I 1.1	GENERALIDADES INVESTIGACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS: FASES EN LA INVESTIGACIÓN DE LOS MISMOS.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN ELECTRÓNICA SOBRE EL TEMA, POR PARTE DEL FACILITADOR DE APRENDIZAJE, CON DISCUSIÓN GRUPAL DIRIGIDA.	PRESENTACIÓN DE LOS ALUMNOS Y DEL F. DEL APRENDIZAJE. SE DAN A CONOCER LA FUNDAMENTACIÓN Y PROPÓSITOS DE LA ASIGNATURA Y DE LA UNIDAD EN REVISIÓN.	EXAMEN ESCRITO SOBRE EL TEMA ANALIZADO, AL FINALIZAR LA EXPOSICIÓN DEL MISMO	RESPUESTA A EXAMEN POR EQUIPO, EN BASE A CONCLUSIONES DE PREVIA DISCUSIÓN DEL TEMA.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.			12	15
1.2	CONCEPTOS GENERALES Y CAPÍTULOS DE ESTUDIO DE LA FARMACOCINÉTICA.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	FORMACIÓN DE EQUIPOS. ANÁLISIS SOBRE INTERROGANTES. DISCUSIÓN DIRIGIDA.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE APLICACIÓN CLÍNICA DE C/U DE LOS CAPÍTULOS DE ESTUDIO DE LA FARMACOCINÉTICA.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE LOS DIFERENTES CAPÍTULOS FARMACOCINÉTICOS INVOLUCRADOS	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.			4	2 3 5 8 10

Nº TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION								
		Interrogación	Presentación	Promoción	Interrogación	Presentación	Participación						
1.3	FORMAS FARMACÉUTICAS.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE ELLOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE CLASIFICACIÓN Y UTILIDAD DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS Y SOBRE CONCEPTO DE BIODISPONIBILIDAD.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO JUSTIFIQUE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS EMPLEADAS, E IDENTIFIQUE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	1 2 3 5 13
1.4	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE ELLOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE ELECCIÓN DE C/U DE LAS DIFERENTES VÍAS DE ADMÓN., DEPENDIENDO DE CADA CASO CLÍNICO EN PARTICULAR.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO JUSTIFIQUE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADAS.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	1 2 3 5 13 14 15

UNIDAD DE APRENDIZAJE: FARMACOLOGÍA BÁSICA

Nº	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION			C	O		
		Cognoscitiva	Procedimental	Actitudinal	Cognoscitiva	Procedimental	Actitudinal				
1.9	EXCRECIÓN DE FÁRMACOS. - RENAL - BILIAR. - OTRAS VÍAS 2.0. parámetros FC	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL, ASÍ COMO ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE ÓRGANOS Y MECANISMOS INVOLUCRADOS, VIDA MEDIA, CINÉTICAS DE ORDEN UNO Y CERO.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE ÓRGANOS Y MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA EXCRECIÓN DE FÁRMACOS.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.			4	10 14 15

NOMBRE DE LA UNIDAD	NOMBRE DE LA UNIDAD	FARMACODINAMIA
---------------------	---------------------	----------------

FUNDAMENTACIÓN PARTICULAR

LA INVESTIGACIÓN, ANÁLISIS, COMPRENSIÓN Y VALIDACIÓN DEL CONOCIMIENTO SON LOS PILARES DE LA MEDICINA CIENTÍFICA. DENTRO DE ÉSTA, OCUPA UN PAPEL RELEVANTE EL ESTUDIO Y COMPRENSIÓN DE LOS DIVERSOS MECANISMOS BIOQUÍMICOS QUE EXPLICAN EL EFECTO FARMACOLÓGICO, A TRAVÉS DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-BIOMOLÉCULA BLANCO. EN LA PRÁXIS MÉDICA, SÓLO SE JUSTIFICA LA ADMINISTRACIÓN DE AQUELLAS SUSTANCIAS CUYO EFECTO TERAPÉUTICO Y REACCIONES ADVERSAS SE CONOCEN PREVIAMENTE. POR ELLO, ES INELUDIBLE LA NECESIDAD DEL ESTUDIO DE LA FARMACODINAMIA.

PROPÓSITOS PARTICULARES

1. **NIVEL DISCIPLINARIO:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA CONOCER Y EXPLICAR LOS MECANISMOS A TRAVÉS DE LOS CUALES, LOS FÁRMACOS, AL INTERACTUAR CON LAS BIOMOLÉCULAS BLANCO, EJERCEN SUS EFECTOS ESPERADOS E, INCLUSO, LOS INDESEADOS.
2. **NIVEL PROCEDIMENTAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA BUSCAR EFICIENTEMENTE EN BASES DE CONSULTA ESPECÍFICAS, INFORMACIÓN SOBRE LA FARMACODINAMIA DE MEDICAMENTOS SELECCIONADOS.
3. **NIVEL ACTITUDINAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE HABER DESARROLLADO UNA ACTITUD CRÍTICA PARA DIFERENCIAR ENTRE LA EFICACIA Y POTENCIA DE LOS FÁRMACOS, Y EL EFECTO PLACEBO DE LOS MISMOS. Y ENTRE LA TOLERANCIA Y LA FALTA DE SELECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.
- 4.

TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION								
		Interrogación	Presentación	Promoción	Examen	Respuesta	Participación						
2.1	CONCEPTOS GENERALES.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	FORMACIÓN DE EQUIPOS. PRESENTACIÓN ELECTRÓNICA SOBRE EL TEMA, POR PARTE DEL FACILITADOR DE APRENDIZAJE, CON DISCUSIÓN GRUPAL DIRIGIDA.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	EXAMEN ESCRITO SOBRE PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.	RESPUESTA A EXAMEN POR EQUIPO, EN BASE A CONCLUSIONES DE PREVIA DISCUSIÓN DEL TEMA.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	8 10 15
2.2	TEORÍA DE LOS RECEPTORES, CONCEPTOS, ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS MISMOS.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE LA RELACIÓN RECEPTOR-FÁRMACO, Y RELACIÓN ESTRUCTURA RECEPTOR CON EL EFECTO PROMOVIDO POR EL MISMO.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE LA INTERACCIÓN DEL FÁRMACO CON EL O LOS RECEPTORES IMPLICADOS.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	1 2 3 5 7 8 15

N.º TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION								
		Disciplinaria	Interdisciplinaria	Asistencial	Disciplinaria	Procedimental	Actitudinal						
2.3	TIPOS DE ENLACE FÁRMACO-RECEPTOR, Y REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ÉSTE ÚLTIMO. <i>FARMACOMETRIA.</i>	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE LOS DIFERENTES TIPOS DE ENLACE FÁRMACO-RECEPTOR, Y MECANISMOS REGULADORES.	EXAMEN ESCRITO Y RESOLUCIÓN DEL MISMO POR MEDIO DEL MISMO GRUPO.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	1 2 3 5 7 8 15
2.4	CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN FUNCIÓN DE SU INTERACCIÓN CON LOS RECEPTORES. <i>curvas D-R. Grado y Cuantía.</i>	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE EL EFECTO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE EL MECANISMO AGONISTA Y ANTAGONISTA DE LOS FÁRMACOS IMPLICADOS.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					4	1 2 3 5 7 8 15

N.º TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION			INSTRUMENTOS	CANTIDAD	VALOR	TOTAL	
		Didáctica grupal	Procedimental	Actitudinal	Didáctica grupal	Didáctica individual	Actitudinal					
2.5	<p>EFFECTOS DE FÁRMACOS SOBRE RECEPTORES IÓNICOS Y METABOTRÓPICOS O ASOCIADOS A PROTEÍNAS G.</p> <p>Con act. intravenosa, intracelulares y otros blancos farmacológicos:</p> <p>Transporte activo</p> <p>Canales iónicos</p> <p>Enzimas</p>	<p>INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.</p>	<p>PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.</p> <p>activo 1 año 2 años</p>	<p>PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN GRUPAL E INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.</p>	<p>INTERROGACIÓN ESCRITA SOBRE LOS EFECTOS DEL AGONISMO A RECEPTORES IONOTRÓPICOS Y METABOTRÓPICOS.</p>	<p>PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS RESUELTOS CON FÁRMACOS, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE AGONISMO O ANTAGONISMO SOBRE AMBOS TIPOS DE RECEPTORES.</p>	<p>PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.</p>				4	1 2 3 5 7 8 15

NOMBRE DE LA UNIDAD	NOMBRE DE LA UNIDAD	TOXICOLOGIA
---------------------	---------------------	-------------

FUNDAMENTACIÓN PARTICULAR

PARACELSO, EL LLAMADO "PADRE DE LA TOXICOLOGÍA MODERNA" POSTULABA QUE NINGÚN FÁRMACO ES INOCUO, PUES TODO DEPENDE DE LA DOSIS Y, PUEDE AGREGARSE, QUE ADEMÁS DEL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN Y DE LA SUSCEPTIBILIDAD DEL INDIVIDUO. EN ESTE SENTIDO, LA DISTANCIA O FRONTERA ENTRE LA DOSIS TERAPÉUTICA Y LA TÓXICA, EN OCASIONES CADA VEZ MÁS FRECUENTES, SUELE SER CIRCUNSTANCIAL. POR ELLO, ES DE LA MAYOR IMPORTANCIA RECONOCER QUE EL POTENCIAL TÓXICO DE LOS FÁRMACOS ES, AL MENOS, TAN IMPORTANTE COMO EL TERAPÉUTICO.

PROPÓSITOS PARTICULARES

1. **NIVEL DISCIPLINARIO:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA CONOCER Y EXPLICAR LA POTENCIAL TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS, AL IDENTIFICAR EL NOMBRE GENÉRICO DE LOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN LA MEDICINA DE PRIMER CONTACTO.
2. **NIVEL PROCEDIMENTAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE PARA BUSCAR EFICIENTEMENTE INFORMACIÓN SOBRE LA TOXICIDAD POTENCIAL DE LOS FÁRMACOS, AL IDENTIFICAR EL NOMBRE GENÉRICO DE LOS MISMOS.
3. **NIVEL ACTITUDINAL:** AL FINALIZAR LA UNIDAD, EL ALUMNO DEBE SER COMPETENTE POR HABER DESARROLLADO UNA ACTITUD CRÍTICA QUE LE PERMITA DISTINGUIR ENTRE LOS EFECTOS COLATERALES DE UN FÁRMACO Y LA INTOXICACIÓN POR SOBREDOSIS DEL MISMO, CONSIDERANDO VARIABLES APROPIADAS, COMO LA EDAD, ALTERACIONES FISIOLÓGICAS CONCOMITANTES Y ESTADO NUTRICIONAL DEL INDIVIDUO; ACTITUD QUE LE PERMITA APORTAR NUEVOS CONOCIMIENTOS PARA EL USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS.

Nº TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION			P	B	S	G	
		Disciplinaria	Procedimental	Actitudinal	Disciplinaria	Procedimental	Actitudinal					
3.1	CONCEPTOS GENERALES. - Clasificación efectos adversos OMS FDA + Tox. ambiental.	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	FORMACIÓN DE EQUIPOS. PRESENTACIÓN ELECTRÓNICA SOBRE EL TEMA, POR PARTE DEL FACILITADOR DE APRENDIZAJE, CON DISCUSIÓN GRUPAL DIRIGIDA.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	EXAMEN ESCRITO SOBRE EL TEMA.	RESPUESTA A EXAMEN POR EQUIPO, EN BASE A CONCLUSIONES DE PREVIA DISCUSIÓN DEL TEMA.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.				11	18 19 20 21
3.2	TOXICOLOGIA CLINICA	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	EXAMEN ESCRITO SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS DE INTOXICACIÓN FARMACOLÓGICA, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE LOS MECANISMOS CAUSALES.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.				11	18 19 20 21

Nº TEMA	TEMAS	ESTRATEGIAS DIDACTICAS			EVALUACION								
		Disciplinaria	Procedimental	Actitudinal	Disciplinaria	Procedimental	Actitudinal						
3.3	OTO, NEFRO Y HEPATOTOXICIDAD MEDICAMENTOSA. MECANISMOS DE ACCIÓN. <i>Ejemplos de fármacos.</i>	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LAPARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	EXAMEN ESCRITO SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS DE INTOXICACIÓN FARMACOLÓGICA, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE LOS MECANISMOS CAUSALES.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					11	18 19 20 21
3.4	FARMACODEPENDENCIA. FARMACOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS. MECANISMOS DE ACCIÓN. SÍNDROME DE ABSTINENCIA. <i>Morfina Cafeína Alcohol Nicotina. Benzodiazepinas. (antagonismo y toxicidad)</i>	INTERROGACIÓN, INVESTIGACIÓN, EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS PROBLEMA, IDENTIFICACIÓN DE CONCEPTOS NO CONOCIDOS E INVESTIGACIÓN Y DISCUSIÓN POSTERIOR SOBRE LOS MISMOS.	PROMOCIÓN DE LAPARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN INDIVIDUAL. ADEMÁS, PROMOCIÓN DE LA ASISTENCIA, PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.	EXAMEN ESCRITO SOBRE EL TEMA.	PRESENTACIÓN DE CASOS DE DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA, PARA QUE EL ALUMNO IDENTIFIQUE Y EXPLIQUE LOS MECANISMOS CAUSALES.	PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN CLASE. ASISTENCIA PUNTUALIDAD Y PRESENTACIÓN PERSONAL.					22	23 24 25 26

JORNADAS DE TRABAJO ESTUDIANTILES. → Revisión de trabajo.

UNIDAD DE APRENDIZAJE: FARMACOLOGÍA BÁSICA

Nº DE INTERACCIÓN	NOMBRE DE LA PRÁCTICA	RELACION DE UNIDADES TEMÁTICAS	DURACION PRÁCTICA EN HORAS	LUGAR DE REALIZACIÓN
1	FUENTES DE INFORMACIÓN I. CLASIFICACIÓN. ESTRUCTURA DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS.	1.1 A 1.9 Y 3.1 2.1 A 2.5 3.1 A 3.4	4	Salón de clase
2	FUENTES DE INFORMACIÓN II. BANCOS DE DATOS Y SISTEMAS AUTOMATIZADOS. LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	1.1 A 1.9 2.1 A 2.5 3.1 A 3.4	4	Salón de clase
3	FUENTES DE INFORMACIÓN III. BÚSQUEDAS ESPECÍFICAS.	1.1 A 1.9 2.1 A 2.5 3.1 A 3.4	4	Salón de clase y sala de cómputo
4	FARMACOCINÉTICA-2 (cinet 2). ¹	1.1 a 1.6	2	Simulador en sala de cómputo
5	FARMACOCINÉTICA-1 (cinet 1). ²	1.7 a 1.9	2	Simulador en sala de cómputo
6	MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.	1.3 Y 1.4	2	Simulador en sala de cómputo
7	EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO ÍNTEGRO (íntegro).	2.4	2	Simulador en sala de cómputo
8	VARIABILIDAD BIOLÓGICA 1 DL50 (variab). ^{cuantit}	3.1 A 3.2	2	Simulador en sala de cómputo
9	CURVA DOSIS - RESPUESTA GRADUAL (íleo).	2.1	2	Simulador en sala de cómputo
10	ACCIÓN DE UN FÁRMACO POR ACUMULACIÓN	2.2	2	Simulador en sala de cómputo
11	ADRENÉRGICOS (adren).	2.4 y 2.5	2	Simulador en sala de cómputo
12	DOLOR Y ANALGESIA (dolor 1).	2.3	2	Simulador en sala de cómputo
13	ANTICONVULSIVANTES.	2.4 y 2.5	2	Simulador en sala de cómputo
14	FÁRMACOS CARDIACOS.	2.4 y 2.5	2	Simulador en sala de cómputo
15	BRONCODILATADORES.	2.4 y 2.5	2	Simulador en sala de cómputo

Margen de seguridad (sedación, hipnosis). ✓
 Interacción de fármacos (antagonismo y sinergismo). ✓

		TIPO EXAMEN		COMPETENCIA EN AMBOS TIPOS DE EXAMENES			
				SI	NO		
1	DISCIPLINARIO (INCLUYENDO PRÁCTICAS).	EXAMENES ESCRITOS 50%	PARCIALES ()		-----	PRIMER DEPARTAMENTAL: 1.1 A 1.9	
			DEPARTAMENTAL ()				
2	PROCEDIMENTAL	OBTENER INFORMACIÓN ESPECÍFICA EN BASES DE DATOS BIBLIOGRÁFICAS, HEMEROGRÁFICAS Y/O ELECTRÓNICAS SOBRE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.			-----	SEGUNDO DEPARTAMENTAL: 2.1 A 2.5	
3	ACTITUDINAL	80% PUNTUALIDAD Y ASISTENCIA DISCIPLINA EN CLASE		(NO MÁS DE 2 RETARDOS, Y 2 INDISCIPLINAS EN CLASE)	-----	TERCER DEPARTAMENTAL: 3.1 A 3.4	
		PRESENTACIÓN PERSONAL		(NO MÁS DE 2 VECES DE UNIFORME INCOMPLETO)	-----		
		PARTICIPACIÓN Y APORTACIÓN EN EQUIPO Y EN CLASE		(PART Y APORT EN AL MENOS 80% DE LAS CLASES)	-----		
		RANGO DE COMPETENCIA		80 A 100% (10)	< 80% (5)		
ALUMNO CUYO RANGO DE COMPETENCIA SEA INFERIOR AL 80%, SE PRESENTA A EXAMEN FINAL.							

FUENTES DOCUMENTALES						
IDENTIFICACIÓN	TIPO	CONTENIDO	FECHA	OTROS	OTROS	OTROS
		<p>15. ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN DE UN FÁRMACO. http://www.msd.es/publicaciones/mm_erck_hogar/seccion_02/seccion_02_006.html</p> <p>16. GENERALIDADES SOBRE LOS FÁRMACOS. http://www.msd.es/publicaciones/mm_erck_hogar/seccion_02/seccion_02_005.html</p> <p>17. MECANISMOS DE TRANSPORTE. http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/int_rbiol/membranas/transpor.htm</p> <p>18. LA MEMBRANA PLASMÁTICA. http://www.arrakis.es/~lluengo/membrana.html</p> <p>19. ANTIDOTOS Y AGENTES TERAPÉUTICOS EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA. http://www.medynet.com/usuarios/jraguilarr/antidotos.htm</p> <p>20. TOXICOLOGIA CLÍNICA. http://www.urgenciauc.com/profesion/pdf/TOX_20041.pdf</p> <p>21. BIBLIOGRAFIA BÁSICA SOBRE TOXICOLOGÍA CLÍNICA. http://www.cepis.ops-oms.org/tutorial5/e/fulltex/hdt72.pdf</p> <p>22. TOXICOLOGÍA CLÍNICA. http://www.drscope.com/pac/mg-2/4/mg2t4_p23.htm</p> <p>23. FARMACODEPENDENCIA. http://mx.geocities.com/linodi48/Farmacodependencia.html</p> <p>24. PROGRAMA DE ACCIÓN: ADICCIONES. FARMACODEPENDENCIA. http://www.salud.gob.mx/docprog/estrategia_3/farmacodependencia.pdf</p>				

BIBLIOGRAFÍA		FUENTES DOCUMENTALES					CLAVE	
TIPO	CON	BIBLIOGRAFÍA	WEB	VIDEO	OTRO	TIPO	CON	
		25. FARMACODEPENDENCIA. http://html.rincondelvago.com/farmacodependencia.html 26. ¿QUÉ SON LAS DROGAS? http://www.monografias.com/trabajos13/droga/droga.shtml						

SESIÓN 1

FUENTES DE INFORMACIÓN I

Clasificación. Estructura de las citas bibliográficas

Miguel Luján Estrada, Consuelo Izazola-Conde y José Luis Figueroa-Hernández

I. INTRODUCCIÓN

Entre los atributos deseables en el profesional de la medicina se han señalado el manejo apropiado de las fuentes de información y la habilidad para analizar críticamente la literatura médica. Es importante que el alumno desarrolle la capacidad de identificar información válida y relevante, distinga los hechos bien establecidos de aquellos que carecen de sentido, y logre una síntesis juiciosa y razonada de la información disponible; además, debe evitar la aplicación ciega de los axiomas establecidos y la tendencia a sólo memorizar datos.^{1,2}

Todo esto sólo será posible en la medida en que el estudiante o el médico ejerciten la lectura, optimicen el empleo de su tiempo y utilicen los recursos de las bibliotecas. En este camino, uno de los primeros obstáculos a vencer es el gran volumen de información biomédica. Para poder seleccionar la literatura más pertinente son de gran utilidad los distintos tipos de guías que fueron creadas para facilitar el acceso a la información biomédica: Index Medicus, Excerpta Medica, Biological Abstracts, etcétera. Además, los medios automatizados utilizan la información contenida en estas guías para crear bancos de datos que permitan seleccionar la bibliografía pertinente con mayor rapidez y eficiencia. Sin estos instrumentos de búsqueda, el estudioso en el área biomédica tendría que pasar horas interminables hurgando entre la información disponible hasta encontrar lo que le interesa.

Durante las últimas décadas el conocimiento biomédico en general y el conocimiento farmacológico en particular han crecido en forma exponencial. Hace cincuenta años el número de fármacos disponibles, en general poco eficaces, era muy reducido. Desde entonces, se han introducido en la terapéutica cientos de moléculas más

potentes y selectivas.³ Esas sustancias le dan al médico la posibilidad, quizá por primera vez en la historia, de enfrentarse con éxito a los procesos patológicos, ya sea aliviando (en la mayoría de los casos) o curando (el porcentaje menor de casos) las enfermedades.

Se acepta que el desarrollo de los nuevos medicamentos ha sido uno de los factores principales para la disminución de la morbilidad y el incremento en la esperanza de vida. No obstante, la disposición y uso terapéutico de tales medicamentos, cada vez más poderosos, también ha incrementado la frecuencia de efectos adversos y de iatrogenia medicamentosa.⁴ En la actualidad, antes de administrar un fármaco a un paciente, es necesario considerar el beneficio contra los riesgos potenciales; es decir, los posibles efectos adversos del medicamento.

En paralelo con el crecimiento del arsenal terapéutico, la literatura relativa a fármacos también ha crecido en forma exponencial; información que tiene que ser evaluada para establecer la eficacia y seguridad en el uso de los fármacos. Esta es una carga que cada médico tiene que enfrentar y que es difícil de manejar satisfactoriamente. Esta circunstancia ha creado una gran demanda de información farmacológica objetiva e imparcial, que sea de utilidad para el médico y para otros profesionales de la salud.

El crecimiento continuo del conocimiento médico, la necesidad de aprender y retener la información necesaria, la dificultad para mantenerse a la vanguardia en los nuevos desarrollos científicos y tecnológicos, así como el reto de organizar y sintetizar el conocimiento para aplicarlo cotidianamente, han generado métodos que facilitan la obtención rápida, completa y actualizada de información sobre todos los campos de la medicina, incluidos los medicamentos.

Graciela C. Martínez Porrayo
Farmacología Básica

Para dar una idea del volumen de información biomédica, baste decir que anualmente se publican entre dos y tres millones de artículos en 10 000 a 20 000 revistas editadas en todo el mundo.⁵⁻⁷ Los métodos desarrollados han permitido ordenar, organizar y clasificar el conocimiento contenido en esos artículos, lo que permite su búsqueda y selección.

II. CLASIFICACIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN

La información puede obtenerse de una gran variedad de fuentes⁵:

- a) **Fuentes primarias:** libros, tratados, manuales, revistas, reportes (informes).
- b) **Fuentes secundarias:** índices, guías, catálogos.
- c) **Otras:** centros de información farmacológica, centro de envenenamientos, congresos, conferencias, simposia, seminarios, cursos de actualización para especialistas, departamentos médicos de las compañías farmacéuticas.

En general, la información ya establecida se incorpora a los libros, tratados y manuales; mientras que los "hallazgos de frontera" se incluyen en las revistas de un campo en particular. Por ejemplo, virología, bioquímica, endocrinología, cirugía, farmacología, etcétera. Para cada campo o disciplina existen un buen número de revistas que se orientan hacia aspectos muy particulares del mismo o subdisciplinas (por ejemplo, en el campo de la farmacología, las áreas de psicofarmacología, neurofarmacología, farmacología cardiovascular, etcétera). En cada caso se pueden distinguir revistas que por su contenido académico, publicado en inglés, adquieren prestigio alto a nivel nacional e internacional; en cambio, otras sólo tienen carácter local o regional.^{6,7}

Una característica común e importante en las revistas de alto nivel académico es la participación de un Comité Editorial conformado por miembros distinguidos de la comunidad científica, expertos en los temas centrales de la revista. Tal Comité, que se apoya en juicios de árbitros externos, tiene como función principal la de revisar críticamente el contenido de los artículos que se pretende publicar en la revista en cuestión. Por su calidad de expertos, después de un análisis razonado, a los miembros de este comité se les confiere la autoridad para aceptar o rechazar artículos en atención a la originalidad, calidad y trascendencia del contenido. Un Comité Editorial exigente es rasgo distintivo de calidad; sin embargo,

aún cuando todas las revistas científicas tienen un Comité Editorial, no en todas ellas dicho comité cumple con su cometido de juzgar "críticamente" los artículos que son sometidos a su consideración.

Otra forma de juzgar la calidad de una revista es el número de citas que, en la literatura internacional, merecen los artículos publicados en ella; con algunas excepciones existe una relación directa entre el número anual de citas y la importancia y calidad de la información contenida en las mismas.⁵

De acuerdo a la definición de fármaco (cualquier sustancia que afecta a los seres vivos) podemos considerar que existe un gran número de revistas científicas y técnicas que incluyen información acerca de algún(os) aspecto(s) farmacológico(s). Sin embargo, sólo unas cuantas son consultadas con frecuencia. Se puede señalar que la solicitud de artículos de determinada revista está directamente relacionada con el número de citas (el número de veces que una revista fue referida en los diferentes artículos en un período determinado) y ello determina el impacto (la relación entre número de citas y artículos publicados por una determinada revista) que tiene la revista.^{6,8} Así, las revistas se pueden clasificar de acuerdo con su impacto. Esto que se menciona no es ocioso, ya que de 45 000 revistas científico/técnicas que recibe la Biblioteca Británica de Préstamos (British Lending Library), unas 30 000 son solicitadas muy rara vez, si es que alguna vez ocurre y 5 000 revistas son las que llenan 80% de los pedidos que reciben. Este dato, de extraordinaria importancia, puede ayudar para conocer y seleccionar a las revistas que publican información original y relevante en una área particular.

Cuando se analiza qué porcentaje de las publicaciones de un área de la biomedicina contribuyen a su desarrollo, se observa que una gran proporción de los artículos publicados corresponden a: 1) reportes sobre repeticiones de investigaciones previamente realizadas; 2) observaciones repetitivas con modificaciones menores; 3) proyectos difusos en los que los objetivos del estudio no se definen claramente; y 4) estudios que añaden algunos detalles relevantes en los conceptos de una área específica del conocimiento. Otro grupo de publicaciones, cuantitativamente menor, corresponde a reportes que exploran nuevos caminos, nuevos instrumentos, o ambos, en el desarrollo de una disciplina. Finalmente, *menos de 1% de las publicaciones contribuyen con nuevos conceptos que han sido significativos para el avance del campo de estudio.*^{6,9} Este análisis sugiere que un gran número de individuos en la comunidad biomédica internacional realizan *investigaciones redundantes*, que tienen escaso significado para el desarrollo

y generación de nuevos conocimientos. Asimismo, señala que *gran parte de la literatura médica es repetitiva y poco novedosa (informativa)*.

Por lo anterior, es evidente la necesidad de que el alumno y el médico evalúen críticamente la literatura, que puedan diferenciar los aspectos relevantes y sean capaces de integrarlos con sus conocimientos y aplicarlos en la práctica cotidiana de la medicina.

III. FUENTES PRIMARIAS DE INFORMACIÓN

Uno de los primeros pasos es reconocer las revistas que, en general, publican artículos de calidad en el campo médico y biomédico, en especial en el caso de la Farmacología, por lo que se les considera revistas de alto impacto.⁹

a) Revistas de contenido general que publican hallazgos de frontera, no sólo en las áreas médica y farmacológica, sino en otros campos de controversia y actualidad:

- Proceedings of the National Academy of Sciences (Proc Nat Acad Sci).
- Science.
- Nature.

b) Revistas que incluyen artículos originales de relevancia clínica (incluidos algunos de temas farmacológicos):

- ✓ New England Journal of Medicine (New Engl J Med).
- ✓ Journal of Clinical Investigation (J Clin Invest).
- ✓ Lancet (Lancet).
- ✓ Annals of Internal Medicine (Ann Inter Med).
- ✓ Journal of American Medical Association (JAMA).

c) Revistas que incluyen artículos originales de Farmacología Clínica (estudios en seres humanos):

- Clinical Pharmacology and Therapeutics (Clin Pharmacol Ther).
- European Journal of Clinical Pharmacology (Eur J Clin Pharmacol).
- Journal of Clinical Pharmacology (J Clin Pharmacol).

d) Revistas que incluyen artículos originales, principalmente sobre Farmacología Básica (animales de laboratorio):

- Molecular Pharmacology (Mol Pharmacol).
- Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (J Pharmacol Exp Ther).

- Journal of Pharmacy and Pharmacology (J Pharm Pharmacol).
- British Journal of Pharmacology (Brit J Pharmacol).
- Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol).
- European Journal of Pharmacology (Eur J Pharmacol).
- Psychopharmacology (Psychopharmacol).
- Life Sciences (Life Sci).
- Toxicology and Applied Pharmacology (Toxicol Appl Pharmacol).
- Cardiovascular Pharmacology (Cardiovasc Pharmacol).

e) Revistas que incluyen artículos de revisión en el campo de la Farmacología:

- Annual Review of Pharmacology and Toxicology (Ann Rev Pharmacol Toxicol).
- Pharmacological Reviews (Pharmacol Rev).
- Trends in Pharmacological Sciences (Trends Pharmacol Sci).

De las otras fuentes primarias sólo se mencionan:

a) Textos que contienen información amplia y actualizada, útil para el aprendizaje de la Farmacología y para promover el uso racional de los medicamentos en la terapéutica:

- Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R y Cadavid MI (eds.). Farmacología Fundamental. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2003.
- Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 8a. ed. México: El Manual Moderno, 2001.
- Hardman JG, Limbird LE y Gilman AG (eds.). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
- Rang HP, Dale MM and Ritter JM (eds.). Pharmacology. 3a. ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995.

b) Textos que incluyen información actualizada y resumida sobre los medicamentos más útiles en la práctica médica:

- Rodríguez Carranza R y cols. Vademécum Académico de Medicamentos. 3a. ed., México: McGraw-Hill Interamericana y Facultad de Medicina/UNAM, 1999.
- Lifshitz A, Rodríguez Carranza R. Uso de los medicamentos en la clínica. Rivero O, Tanimoto M (eds.). México: McGraw-Hill Interamericana y Consejo de Salubridad General, 1999.

c) Obras de consulta:

1. Aquéllas en que se analizan las propiedades físicas y químicas de los medicamentos aprobados por los organismos sanitarios internacionales y son la Norma Sanitaria para su producción industrial:

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed., 2000.
- Farmacopea Internacional. Organización Mundial de la Salud.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América.

2. Para situaciones de urgencia por intoxicación química:

- Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th ed. Baltimore: The Williams and Wilking Co., 1984. 1825 p.
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J (eds.). *Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons*. 3th ed. Nueva York: McMillan Publishing, Co., 1985. 895 p.
- Haddad LM, Winchester JF (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Filadelfia: WB Saunders Co., 1983. 1832 p.

3. Compilación de términos farmacológicos y algunos relacionados:

- Figueroa-Hernández JL. *Glosario Farmacológico*. 2a. ed. México: UTEHA Noriega Editores, 1999.

IV. FUENTES SECUNDARIAS DE INFORMACIÓN

Estas fuentes de información son de gran ayuda para la búsqueda actualizada o retrospectiva de referencias sobre un tema, un autor, una revista o un libro en particular; fueron desarrollados hace aproximadamente cien años⁵, cuando el crecimiento de la literatura científica fue tan grande e importante que ocasionó dificultades en su organización.

En la actualidad, sin estos instrumentos de búsqueda sería casi imposible localizar un tema de entre toda la literatura médica y biomédica de nuestro tiempo. El ejemplo clásico entre los instrumentos de búsqueda es el *Index Medicus*; éste fue el punto de partida y a la vez modelo para la producción y desarrollo de varias revistas que ordenan y resumen la mayoría de la información que se produce en la literatura médica.

Dentro de los índices más útiles, además del *Index Medicus*, se encuentran: *Excerpta Medica*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts* y *Current Contents*. En

esta sesión sólo se describen las características más importantes de dos de ellos, ya que con el advenimiento de los sistemas automatizados de recuperación de información, que se revisan en la *Sesión No. 2*, el uso de los índices antes descritos ha disminuido considerablemente.

Index Medicus. Es editado por la Biblioteca Nacional de Medicina de Washington, EUA, es uno de los instrumentos bibliográficos esenciales para cualquier biblioteca médica. Aparece mensualmente, además de publicar varios volúmenes acumulados al final del año. Cada volumen (mes/año) contiene una sección de citas bibliográficas obtenidas de alrededor de 2 500 revistas médicas. Tiene un índice de autores que se relaciona con las referencias citadas en ese volumen. Anualmente publica una lista de las revistas y de los autores que indexa. La clave para el uso correcto de este índice es la lista con los Encabezados de Temas Médicos (*Medical Subjects Headings: MeSH*), que es necesario consultar al iniciar una búsqueda. Esta aparece como una segunda sección en el volumen de enero. Las citas se localizan en la sección de temas principales (*MeSH*), agrupados en categorías y subtemas, y se ordenan alfabéticamente con base en el nombre de la revista; primero los bloques de revistas en inglés y después los de otros idiomas, que se identifican por las tres primeras letras del idioma a que se refiere (*Ger, Ita, Spa*), y se menciona, además, si en estos artículos citados se puede encontrar un resumen en inglés. Cada volumen mensual, así como los acumulados, cuentan con una sección de artículos de revisión: *Bibliografía de Revisiones Médicas (Medical Reviews Bibliography)*. Cada referencia en esta sección también indica el número de citas que se incluyen en esa revisión.

Current Contents. Es editado por el Instituto Científico de Información (ISI) en Filadelfia, EUA. Se divide en siete secciones, cada una revisa una amplia gama de disciplinas, se publica semanalmente por separado y son: *Ciencias de la Vida (Life Sciences)*, *Práctica Clínica (Clinical Practice)*, *Ciencias Biológicas, Agrícolas y Ambientales (Agriculture, Biology and Environmental Sciences)*, *Ciencias Sociales de la Conducta (Social and Behavioral Sciences)* y otras tres relacionadas con *Ciencias Físicas, Químicas, de la Tierra; Ingeniería, Tecnología y Ciencias Aplicadas* y finalmente *Artes-Humanidades*. Las tres primeras son relevantes para localizar referencias en el área médica-biomédica. El *Current Contents* permite el acceso actualizado a los índices de contenidos de los últimos números de las principales revistas en las diferentes áreas. En cada volumen aparece una reproducción del número y contenido de alrededor de 1,160 revistas. Además, cada *Current Contents* contiene una revisión del contenido de

los libros de aparición más reciente en el área (Current Book Review), un índice de materias (palabras claves mencionadas en el artículo), un índice de autores con la dirección del autor principal para en caso de que se considere pertinente solicitar por escrito al autor un sobretiro de su artículo. La lista de revistas que se incluyen se publica dos veces al año, así como las direcciones de las casas editoriales. Esta publicación permite explorar con detalle los contenidos de las revistas y actualizarse constantemente (cada semana) sobre los diferentes aspectos de un tema específico.

Cabe subrayar que con el uso de alguno de los instrumentos de búsqueda o fuentes secundarias ya mencionadas, el lector identificará con rapidez y eficiencia la información que más le interesa y procederá a la consulta de los artículos que contienen las diferentes revistas (fuentes primarias), esto ayudará al desarrollo de destrezas útiles para la resolución de problemas y será uno de los pasos más importantes para consolidar el estudio-aprendizaje independiente.

V. ESTRUCTURA DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS

Queda claro que el buen uso de los instrumentos de búsqueda (fuentes secundarias) se basa en el manejo preciso de las citas bibliográficas. Por lo que a continuación se señalará cómo se estructura apropiadamente una cita bibliográfica.

La cita o referencia bibliográfica constituye el procedimiento habitual para describir brevemente, pero con precisión, una fuente de información científica. Esta puede referirse al artículo publicado en una revista, en un libro, o bien, señalar los contenidos de un libro, una presentación efectuada en un evento académico, una tesis de grado, una comunicación personal, un reportaje, una fotografía o un programa de cómputo. Es una forma de manejar con sencillez y prontitud la información disponible y tiene diversos usos: bancos de información y referencias, apoyos bibliográficos, desarrollo de instrumentos de búsqueda, de índices de citación, de análisis bibliométricos para estructurar determinada área de conocimiento, etcétera.¹⁰

Con el manejo de las fuentes de información y durante la escritura de un artículo médico o biomédico, de un capítulo de un libro, de un reporte, de una tesis, o bien, en una presentación verbal en un congreso, se hace necesario manejar las citas bibliográficas con el propósito de fundamentar los antecedentes, métodos emplea-

dos, análisis y discusión de resultados. Sin embargo, existen numerosas variantes en los detalles de cómo estructurar y mencionar una cita en la literatura médica o biomédica.¹⁰

En general, se pueden mencionar dos estilos principales para incorporar citas en el texto y enlistar referencias bibliográficas.⁴

- a) El estilo Vancouver. Se refiere a numerar la cita, conforme se menciona en el texto, y enlistar las referencias por numeración.
- b) El estilo Harvard. Se refiere a nombrar al autor y al año de la publicación cada vez que se menciona en el texto como apoyo a una frase. Por ejemplo: (Pérez, 1980); cuando son tres o más autores, sólo se considerará al primer autor y enseguida cols. (colaboradores, otros, *et al.*) Por ejemplo: (Smith *et al.*, 1986). La lista de referencias se construye en orden alfabético.

La forma en que se estructuran las referencias bibliográficas pueden variar de una revista a otra. Una de las formas de estructurar las referencias bibliográficas, de aceptación mundial, se refiere al Sistema Vancouver, adoptada por un grupo internacional de editores para usarlo en las publicaciones que dirigen. Este sistema también ha sido aceptado como el oficial en las publicaciones editadas por la Facultad de Medicina de la UNAM. La redacción del sistema Vancouver debe ajustarse a las siguientes indicaciones:

a) Revista

- Apellido(s) e inicial(es) del nombre o de los nombres del(os) autor(es) seguidos de coma.
- Si los autores son más de seis, después del tercero se anotará y cols. (o bien *et al.*). Al concluir los nombres usar punto.
- Título completo del artículo (mayúscula sólo para la primera letra de la palabra inicial) seguido de un punto.
- Nombre de la revista abreviado de acuerdo con el Index Medicus (sin puntos después de las siglas).
- Año de la publicación punto y coma.
- Volumen y entre paréntesis el número del fascículo (en números arábigos) seguido de dos puntos.
- Número de las páginas inicial y final del artículo separados por un guión y punto final.

Ejemplo:

Dressel PE, Nickerson M. The role of potassium in epinephrine-induced cardiac arrhythmias. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 125: 142-249.

b) Capítulo o artículo de un libro

- Apellido e iniciales del nombre del (los) autor(es) y punto.
- Título del capítulo seguido de punto.
- La palabra En (In en inglés) seguida de dos puntos.
- Editores (eds) y punto.
- Título del libro y punto.
- Número de la edición (primera, segunda, tercera, etcétera) y punto.
- Ciudad y dos puntos.
- Casa editorial y coma.
- Año, dos puntos, página inicial, guión página final del capítulo, y punto final.

Ejemplo:

Bovet D, Long VG, Silvestrini B. Electrophysiological methods of research in the study of tranquilizers. Contribution to the pharmacology of reticular formation. En: Garattini S, Ghetti V, eds. Psychotropic drugs. Amsterdam: Elsevier, 1957:193-203.

En ocasiones se cita a un libro sin referirse a un capítulo en especial; en este caso la referencia puede estructurarse de la siguiente forma: nombre del (os) autor (es). Título del libro. Edición (primera, segunda, etcétera). Ciudad: Casa editorial, Año.

Ejemplo:

Aldrete JA, Britt BA: Malignant hyperthermia. 1a. ed. Nueva York: Grune and Stratton, Inc., 1978.

c) Congresos

- Apellido(s) e inicial (es) del nombre o nombres del (os) autor (es) y coma; al final punto.
- Si los autores son más de seis, después del tercero se anota r y cols.
- Título completo del resumen (mayúscula sólo para la primera letra de la palabra inicial) y punto.
- Nombre del congreso y punto.
- Ciudad y país donde se realizó y punto
- Año y coma.
- Página y punto.

Ejemplo:

Romero-Cabello R, Tay J, Gutiérrez-Quiroz M, González PA, Sánchez Vega JT. Repercussion of geohelminthiasis in individual development and growth rate. IX International Congress of Clinical Chemistry. Viena, Austria. 1981. 577.

Existen otras formas de estructurar apropiadamente las referencias bibliográficas. Entre ellas la de la American National Standard for Bibliographic References (ANSI).¹³

Estas no serán revisadas en este *Manual*. Se recomienda al lector revisar las "Instrucciones a los Autores" que aparecen en cada revista con el fin de conocer el sistema de referencias adoptado en una revista particular.

VI. BIBLIOTECAS

Por otro lado, en el campus universitario existen excelentes bibliotecas que cuentan con un gran acervo en el área biomédica: Biblioteca Central, Institutos de Biología y de Investigaciones Biomédicas, facultades de Química, de Ciencias y de Medicina. La Facultad de Medicina cuenta con la Biblioteca "Valentín Gómez Farías," cuyo acervo fundamental es de libros, y con la Hemeroteca "José Joaquín Izquierdo," cuyo acervo es de revistas. Para uso del público cuenta con dos índices, organizados en orden alfabético: de autores y de materias. Asimismo, cuenta con un sistema de cómputo y computadoras personales (PC), conectadas a la red de cómputo de la UNAM, para dar servicio a profesores y alumnos. Este sistema de computadoras es patrocinado por la Fundación UNAM.

En la ciudad de México las diversas instituciones de salud cuentan con su propia biblioteca médica; por ser particularmente amplia, funcional y completa, se puede mencionar la del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

VII. IDIOMA

El siguiente obstáculo que habrá de enfrentar quien intente manejar apropiadamente las fuentes de información es el idioma, ya que la mayor parte de la literatura médica reciente está escrita en inglés. De las cifras mencionadas en párrafos anteriores, las revistas escritas en español contribuyen con menos de 1% a lo que se publica.^{5,11} La mayor parte de los artículos publicados en revistas científicas internacionales están escritas en inglés. Lo anterior no pretende reforzar el llamado imperialismo lingüístico, tampoco sugiere que la palabra escrita en inglés sea de mejor calidad que la escrita en cualquier otro idioma, incluyendo al español, sólo trata de llamar la atención sobre un hecho real: *el inglés como lenguaje de la ciencia*. En consecuencia, para lograr un manejo adecuado de las fuentes de información y evaluar críticamente la literatura es indispensable que el médico y el estudiante sean capaces de llevar a cabo la traducción técnica y de comprensión (no una traducción literal) de la literatura médica y, de esta manera, comprendan satisfactoriamente lo que el autor informa en su artículo.

Si el alumno de medicina no está familiarizado con el idioma inglés debe hacer esfuerzos especiales para superar este obstáculo. Aunque existen traducciones al español de la mayoría de los libros prestigiados sobre medicina, hay que tomar en cuenta que la publicación de la edición original implica un retraso de dos a tres años con respecto a la literatura publicada primero en revistas; retraso que aumenta (a 4-5 años) al agregar el tiempo de la traducción y publicación en el idioma a que fue traducido (español, por ejemplo).

En vista de lo anterior, si el médico y el estudiante de medicina desean estar verdaderamente actualizados, deberán ser capaces de entender la literatura publicada en inglés.

VIII. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Traducción del inglés técnico

Como primer ejercicio de esta sesión, el alumno deberá intentar la traducción técnica y de comprensión de los siguientes cuatro textos (problemas), que tienen grados de dificultad creciente:

- i) Evaluation of the clinical and academic competence of medical students usually involves both subjective reports by faculty preceptors and objective assessment of scores on a written examination. Because of the potential inaccuracy of individual subjective evaluations, the written examination is often given a relatively greater weight (Stillman RM. Validity of multiple-choice examinations in surgery. *Surgery* 1984; 97:101).
- ii) Pharmacology, the science of drugs, is a very complex discipline. In general, it is the study of the interaction between chemical substances and living matter and its consequences. In particular, it attempts to apply the knowledge and laws derived from such interactions to solve specific problems. Emerging as a product of this discipline is a body of fundamental knowledge with application in many other sciences, primarily medicine. For the clinician and medical science student, the scope of pharmacology is, a first glance, less extensive. The clinician is particularly concerned with chemical entities that provoke human illness and those that possess selective biological activity useful for the treatment of disease. The medical student is interested in learning the pharmacological basis of therapeutics (Rodríguez R, Vidrio H, López-Martínez E, Contreras E, Valenzuela F. Changing the countenance of pharmacology

courses in medical schools. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 314-318).

- iii) Stroke is clinically defined as the abrupt development of a focal neurologic deficit whose origin can be traced to either the occlusion of a cerebral vessel, which deprives neurons of needed oxygen and high energy metabolites, or the spontaneous rupture of an intracranial artery, which causes brain injury by direct cell trauma, mass effect, elevated intracranial pressure, and/or the release of deleterious biochemical substances. The majority of all strokes are ischemic in nature and caused by vessel thrombosis, which occurs when clot formation is superimposed on insidious and slowly progressive narrowing or alterations in the luminal lining of the vessel. Atherosclerotic disease is the most common cause of thrombotic stroke. Atherosclerosis primarily affects the larger intracranial and extracranial arteries and causes hyperplasia and fibrous disposition in the subintimal area with plaque formation. Plaques cause narrowing and platelet adhesion, which lead to vessel thrombosis. Cerebral ischemia occurs when blood flow decreases as a result of arterial narrowing (Rodríguez R y cols. Bilateral sequential common carotid artery sectioning in mice as a new model for testing neuroprotective drugs. *J Stroke Cerebrov Dis* 2000; 9:45-53).
- iv) A target for acute intervention in ischaemic stroke is the penumbra, a zone of incomplete cerebral ischaemia, where neurones are functionally inactive but still viable. The development of the penumbra is a time-limited condition where cells will die in the ensuing hours to days, owing to a cascade of biochemical events, the so-called 'ischaemic cascade'. Compounds that interfere with these biochemical steps have been demonstrated to be neuroprotective in pre-clinical models of stroke. A fraction of these have entered clinical development and some of those that survived early safety trials have been studied in randomized double-blind placebo-controlled efficacy trials (Phase III trials). Such trials require the courageous participation of many stroke patients, a 24-hours-a-day commitment of physicians from many centres and usually significant financial investment from a pharmaceutical company. The resources required to complete such a trial are estimated to be about 30-40 million US dollars. Despite these efforts, all Phase III trials have so far failed to demonstrate efficacy of neuroprotective agents (De Keyser, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-40).

Con relación a estos ejercicios de traducción cada alumno deberá autocalificarse y hacer un comentario final sobre su capacidad para traducir el inglés técnico.

texto a. calificación (0-10) _____
 texto b. calificación (0-10) _____
 texto c. calificación (0-10) _____
 texto d. calificación (0-10) _____

b) Búsqueda de información

En el segundo ejercicio, el profesor indicará un tema para que cada alumno busque dos referencias que obtendrá a través de los instrumentos de búsqueda ya mencionados:

Index Medicus (1 cita)
 Current Contents (1 cita)

En cada cita se indicará su procedencia y anotando el volumen, número y páginas del instrumento de búsqueda.

c) Estructuración de referencias bibliográficas

El alumno obtendrá y conformará, de acuerdo al sistema Vancouver, una cita de revistas, una de libros, una de capítulos de libros, y una de reportes en congresos, todo ello relacionado con el tema asignado o con la medicina.

d) Revisión del contenido de un artículo de investigación

Cada alumno seleccionará uno de los artículos de investigación (básica o clínica) que obtuvo en los ejercicios anteriores (siempre que la revista sea una de las antes mencionadas). Deberá revisarlo cuidadosamente y procederá a llenar el cuestionario que se indica a continuación. El material obtenido será de utilidad para la práctica en que se discute diseño experimental (Sesión No. 6), en las sesiones finales de este curso y en todas las sesiones que el profesor estime pertinentes.

1. Referencia bibliográfica completa: _____

2. Número de autores: _____

3. Procedencia: _____

4. Los autores pertenecen al mismo país: no () si ()

5. Hipótesis de trabajo: _____

6. Propósitos del estudio: _____

7. Sujeto experimental: humano () animal ()

En el caso de que se hayan empleado animales de laboratorio:

8. ¿Qué especie? _____ ¿qué cepa? _____

9. ¿Se mencionan?:

- Procedencia: no () si () dedónde _____

- Sexo: no () si () cuál _____

- Edad: no () si () cuál _____
- Peso: no () si () cuál _____
- Cómo se agruparon: no () si () cómo _____
- Tipo de alimentación: no () si () cuál _____ y frecuencia _____
- Tipo de vivienda: no () si () tipo y material _____
- Ciclo de luz-oscuridad: no () si () cuál _____

En el caso de que el estudio se haya efectuado en seres humanos:

10. ¿Se mencionan?:

- Raza: no () si () cuál _____
- Sexo: no () si () cuál _____
- Edad: no () si () cuál _____
- Peso: no () si () cuál _____
- Nivel socioeconómico: no () si () cuál _____
- Patología de los participantes: no () si () cuál _____
- Requisitos o criterios de inclusión: no () si () cuáles _____
- Participación de voluntarios sanos: no () si () cuántos _____
- Criterios de exclusión-inclusión: no () si () cuáles _____
- Estudios de laboratorio y gabinete realizados antes de llevar a cabo la investigación: no () si () cuáles _____
- Cómo se agruparon los participantes: no () si () cómo _____

11. ¿Qué otras condiciones experimentales se establecieron?: _____

12. En cualquiera de los casos citados (para animales o en humanos):

- ¿Cuáles fueron los fármacos en estudio?: _____

- Su administración fue: aguda o única () crónica o repetida (). Explique _____

- En caso de crónica, ¿cuál fue la frecuencia de administración?: _____

- Método(s) estadístico(s) empleado(s) en el análisis de los resultados: _____

13. Conclusiones más significativas: _____

14. Número de referencias bibliográficas: _____

15. Número de referencias de "revisiones": _____

Finalmente, los alumnos deberán entregar al profesor del grupo los resultados de los cuatro ejercicios que contempla esta sesión.

VI. REFERENCIAS

1. Rodríguez Carranza R y cols. La enseñanza de laboratorio en las escuelas de medicina. Hacia una orientación formativa. *Rev Fac Med UNAM* 1985; 28: 192-197.
2. Rodríguez Carranza R. El laboratorio de ciencias básicas. En: de la Fuente JR, Rodríguez-Carranza R, eds. *La Educación Médica y la Salud en México*. México: Siglo XXI Editores; 1996: 145-153.
3. Girdwood RH. Developments in therapeutics in the past fifty years. *Scott Med J* 1981; 26: 53-58.
4. Rodríguez Carranza R. Iatrogenia y terapia farmacológica. En: *Iatrogenia y ética médica*. México: Academia Nacional de Medicina; 1978: 49-60.
5. Welch J, King TA. *Searching the medical literature. A guide to printed and online sources*. Nueva York: Chapman and Hall; 1985.
6. Garfield E. Significant journals of science. *Nature* 1976; 264:609-615.
7. Garfield E. Is French science too provincial? *La Recherche* 1976; 7:757-760.
8. Garfield E. Journal citation studies. In: *Assays of an information scientist*, Vol. 5. Filadelfia: ISI Press; 1983:373-379.
9. Rushmer RF. Alternatives futures for biomedical research. *Ann Biomed Engin* 1979; 7:1-44.
10. Garfield E. Style in cited references. In: *Assays of an information scientist*. Filadelfia: ISI Press; 1983: 3: 440-448.
11. Garfield E. Mapping science in the Third World. *Science and Public Policy* 1983; 10: 112-127.

SESIÓN 2

FUENTES DE INFORMACIÓN II

Bancos de datos y sistemas automatizados.

La estrategia de búsqueda

Fermín Valenzuela Gómez-Gallardo y Egberth Sánchez Vanderkast

I. INTRODUCCIÓN

La evolución del conocimiento médico en los últimos años ha sido explosivo. La necesidad del profesional de la medicina de contar con mecanismos de información que le permitan dar seguimiento al conocimiento nuevo y a la evolución del previamente establecido, ha hecho que surjan desde hace mucho tiempo las fuentes de información. Hasta hace poco, estas fuentes de información se referían a unas cuantas revistas especializadas y a algunas de revisión de temas específicos, como ya se mencionó en la sesión anterior. En un inicio, estos bancos de datos se encontraban contenidos en grandes libros, dentro de los cuales sobresalía el Index Medicus. Existían y existen otros bancos de datos muy importantes y su consulta periódica ayudaba tanto al médico como al investigador a mantenerse al día en la información que sobre algún tema específico se publicaba en todo el mundo. Con el crecimiento de la información, manifestada tanto en el número de publicaciones como en el contenido de las mismas, y con el advenimiento de los sistemas informáticos modernos, se crearon los sistemas automatizados de recuperación de información. Estos sistemas han revolucionado el mundo de la información médica, permitiéndole al profesional o al estudioso de la medicina obtener las fuentes de información fácilmente y en periodos muy breves de tiempo. Sin embargo, aún cuando estos sistemas son muy eficientes y contienen una enorme cantidad de información, se corre el riesgo de perderse en ella si no se establece una estrategia de búsqueda adecuada.

¿Qué se entiende por una estrategia de búsqueda? Una estrategia de búsqueda contempla varios aspectos y se tiene que seguir independientemente de cual sea el sistema de recuperación de información que se vaya a emplear. Dentro de la estrategia se contemplan varios aspectos:

1. Definición del tema de búsqueda

La mayor parte de los sistemas automatizados de información basan su clasificación en lo que conocemos como palabras clave, que no son más que una serie de palabras o frases breves que engloban el contenido formal del tema o del trabajo. En la mayor parte de las revistas, o al menos en todas las revistas serias de investigación, los editores piden a los autores que establezcan las "palabras clave" y mediante éstas clasifican en los sistemas de información el artículo en cuestión. Dentro de los aspectos más importantes de la estrategia de búsqueda se encuentra la definición del tema de estudio. Para lograr ésta, se puede utilizar una o más palabras clave, que engloben el tema de interés. Por ejemplo, si se busca información relativa al efecto de los estrógenos sobre el aparato vascular, se podrían elegir las siguientes palabras clave: estrógenos Y vaso O vasculatura O reactividad vascular O músculo liso vascular. Como se observa en este ejemplo, un tópico (estrógenos) se relaciona con otro(s) mediante sistemas combinatorios lógicos, que utilizan el Y y el O. La combinación correcta de tópicos y los subtemas adecuados permiten que se restrinja la cantidad de información pertinente.

Siguiendo con el ejemplo anterior si solamente pedimos el tema "estrógenos" encontraremos una gran cantidad de información sobre su química, su metabolismo, sus usos clínicos, etcétera, que no son relevantes para nuestro interés. Por otro lado, una estrategia combinatoria adecuada nos permite centrarnos en el tema que nos interesa. El uso de la combinación O nos permite establecer al mismo tiempo una serie de sinónimos que evitarán que información valiosa deje de aparecer en nuestra búsqueda.

2. Definición del ámbito temporal de la información deseada

El poder definir la amplitud de la búsqueda en función del tiempo es un requisito importante, ya que no es lo mismo el realizar búsquedas retrospectivas cuando se pretende hacer una revisión histórica de un tema, que cuando se está realizando investigación de frontera, o se pretende una actualización de un tema en particular. La definición del ámbito temporal tiene importancia en función del tiempo de uso de los sistemas computacionales y de la cantidad de información que se desea obtener. En todos los casos es pertinente definir el periodo (años) en que se desea se lleve a cabo la búsqueda específica (ejemplo, 1995 a 2001).

3. Definición del tipo de información que se desea

La información científica está contenida en una gran variedad de publicaciones. Se cuenta con aquellas que manejan revisiones amplias de temas específicos, las que publican artículos de investigación original, publicaciones críticas de temas dados, libros de texto, publicaciones clínicas o básicas, etcétera. La definición del tipo de información tiene que estar de acuerdo al objeto de la búsqueda. No es lo mismo buscar información de un tema que es desconocido, que buscar información de un tema en el que se es especialista. La estrategia cambia cuando se está escribiendo una revisión histórica de la evolución de un concepto, que cuando se está en un campo activo de investigación.

Otra manera de solicitar información es por autor, por idioma, por país de publicación, etcétera. Esta definición del tipo de información nos permite acotar, en función del interés específico la búsqueda.

4. Definición del formato de la información

El formato puede variar de manera importante, se puede ir desde una cita bibliográfica, que puede o no contener un resumen, a la versión completa de un artículo o capítulo, o bien recurrir a monografías específicas. Este último tipo de formato accesa a bases especializadas y no a los bancos de información bibliográfica. Un ejemplo, en materia de fármacos, de un banco de datos de los que se puede conseguir información en forma de monografías, lo constituye el sistema MICROMEDEX. En el se encuentran monografías de fármacos, que pueden ser generales o particulares. En la monografía general se encuentran las principales características de un medicamento y en las particulares se puede acceder información sobre interacciones medicamentosas, toxicología,

indicaciones, dosis, etcétera. Se encuentran también otras bases particulares como el International Pharmaceutical Abstract (IPA) que contiene información sobre los procesos farmacéuticos específicos. Recientemente se cuenta con bases de datos específicas como por ejemplo el AIDSLINE, que contiene exclusivamente información sobre SIDA o el CANCERLIT que sólo tiene información relativa a cáncer.

El acceso a las diferentes bases y bancos de datos automatizados con las que se cuenta es de diversos tipos: se puede acceder a ellas de manera directa desde una biblioteca que contenga estas bases de datos, o bien de manera remota, vía Módem o Internet, hacia servidores que contengan o que permitan el acceso a estas fuentes de información. En esta Facultad de Medicina se cuenta con un buen número de bases de datos que pueden ser consultadas mediante acceso directo en la Bibliothemeroteca J.J. Izquierdo y, también, de manera remota por la red de computo de la Facultad o vía Módem.

Entre los sistemas más pertinentes al campo médico se pueden mencionar los siguientes:

- a) MDCONSULT. Sistema de información con enfoque clínico que contiene libros electrónicos, guías médicas, información sobre fármacos y guías para pacientes.
- b) MICROMEDEX. Sistema de información que contiene información farmacológica, incluida la farmacéutica, toxicología y terapéutica.
- c) OVID. Sistema de información que contiene varias bases de datos, entre ellas: MEDLINE, AIDSLINE y CANCERLIT.
- d) PUBMED. Sistema de información que contiene varias bases de datos, entre ellas MEDLINE.

Finalmente, el propósito de esta práctica es el que el alumno se familiarice con el ingreso a estas fuentes de información y que empiece a realizar estrategias de búsqueda, que se depurarán en la siguiente sesión.

II. DESARROLLO DEL EJERCICIO

El alumno deberá, antes de tener acceso a los sistemas de información con los que se cuenta, desarrollar una estrategia de búsqueda, la cual deberá contener todos los elementos mencionados con anterioridad. Esta estrategia deberá ser discutida en clase y criticada tanto

por compañeros como por profesores. Una vez establecida la estrategia se deberá proseguir como se indica:

1. Ingresar a la Bibliothemeroteca J.J. Izquierdo o a la Biblioteca Médica Digital.
2. Solicitar acceso a las bases de datos. Aquí se presentan varias opciones: MEDLINE, MICROMEDEX, Current Contents, OVID, etcétera. El interesado deberá decidir aquí cual es el tipo de información que se desea obtener.
3. Establecer los delimitadores del tema de búsqueda con sus respectivas conjunciones lógicas (y, o). Esto se hace con base a las palabras clave de cada uno de los temas principales y de los subtemas específicos, de forma tal que se tenga una relación clara de los temas a tratar y se evita traer temas muy generales que producen una gran cantidad de información innecesaria.
4. Establecer el delimitador temporal, con base a lo que se está buscando. Por ejemplo, no es lo mismo una revisión histórica de un concepto o tema que la revisión de los últimos avances de un tema específico.
5. Establecer otros elementos delimitadores de la búsqueda como tipo de publicación, idioma, autores, etcétera.
6. Una vez introducidos todos los elementos, deberá pedir que se inicie la búsqueda. En caso de que la información sea muy abundante o muy escasa, se deberá replantear la estrategia y volver a solicitar la búsqueda.
7. Una vez encontrados los elementos de búsqueda, y antes de solicitar la impresión, se deberá revisar que el material corresponda con lo esperado. Se pueden incluso, dentro del material recuperado y antes de proceder a la impresión o guardarlo en disco, eliminar aquellos elementos que no correspondan, de manera de hacer una "limpieza de la información" previa a su recuperación final.

Finalmente, una vez terminada su búsqueda, reflexione sobre este procedimiento de información. Sus comentarios deberán ser entregados por escrito al profesor correspondiente.

SESIÓN 3

FUENTES DE INFORMACIÓN III
Búsquedas bibliográficas específicas

*José Luis Figueroa-Hernández, Marte Lorenzana Jiménez, Ismael Lares-Asseff
y Sandra G. Moncada-Hernández*

I. INTRODUCCIÓN

El prerrequisito para realizar un trabajo de investigación bibliográfica sobre un tema determinado, es la realización de una búsqueda bibliográfica acerca de los trabajos que se han realizado sobre el tópico o sobre aspectos relacionados con él y que se encuentran referidos en la literatura científica. Por tanto, el objetivo primordial de la búsqueda bibliográfica es rastrear, localizar los trabajos publicados, recuperarlos para analizarlos, y conocer las conclusiones derivadas de cada uno de ellos con el propósito de actualizar nuestro conocimiento sobre el tema de interés. La lectura de esos trabajos nos permite detectar fallas en el diseño experimental o en la metodología; o bien, que las contribuciones a las que hacen referencia no descarten el interés por el trabajo de investigación que se pretende realizar, sino que por el contrario confirmen la viabilidad (e incluso la necesidad) del proyecto planteado.

Así, una búsqueda bibliográfica completa, bien realizada y racionalmente analizada, servirá de base para justificar la continuación de un proyecto de investigación que tenga posibilidades de generar una contribución original con el propósito de impulsar o de ampliar la información dentro de un campo del conocimiento.

Por lo tanto, el planteamiento de una buena investigación debe confirmarse como resultado de una búsqueda bibliográfica adecuada, que nos permita responder si la hipótesis o pregunta que se ha planteado ya fue contestada o aún no lo está. En el primer caso podemos juzgar si la forma como se demostró fue la más correcta o no. Por otro lado, una utilidad adicional de una búsqueda o revisión bibliográfica puede ser simplemente como una buena estrategia para estar actualizado y ampliar los conocimientos acerca de un tema particular, o bien para informarse sobre los avances y contribuciones científicas

cas más recientes en un campo específico del saber biomédico y médico.

II. ALTERNATIVAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Independientemente del interés para realizar una búsqueda bibliográfica, existen varias estrategias que están sujetas a los recursos con los que se cuente.

1. Búsqueda manual

Es una estrategia muy accesible y económica. Se consultan: índices de autores, de materias, de libros, de revistas y libros de citas especializados. Este servicio lo ofrecen un número importante de bibliotecas de las instituciones de salud y de los centros educativos de la ciudad de México, y en otros centros urbanos importantes de nuestro país. Sin embargo, suele ser muy laboriosa y requiere de varias horas de trabajo, comparado con la búsqueda electrónica. Como se mencionó en la Sesión No. 1, la búsqueda electrónica ha desplazado a la búsqueda manual.

2. Búsqueda electrónica**1. SERVICIOS DE INFORMACIÓN EN FORMATO ELECTRÓNICO (BIBLIOTECA MÉDICA ELECTRÓNICA)**

Es un método que utiliza la tecnología moderna por medio del sistema de discos compactos (CD-ROM) y de Internet, en los que se concentra la información. El formato de búsqueda ofrece ventajas claras que facilitan la realización de búsquedas bibliográficas. Es muy eficaz y eficiente (rapidez, espacio y tiempo) y global-

mente ahorra dinero para el usuario, si bien requiere de una inversión inicial relativamente alta y el pago de las actualizaciones. Actualmente existen diferentes opciones de poder acceder a estos servicios como son los centros de cómputo, bibliotecas, cibercafés, etcétera.

MEDLINE es una base de datos producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América (National Library of Medicine; NLM). Es una de las principales fuentes de información para la literatura médica y corresponde a la información de tres índices impresos: *Index Medicus*; *Index to Dental Literature*; *International Nursing Index*.

La base de datos MEDLINE incluye artículos de aproximadamente 3,600 revistas publicadas en cerca de 70 países. Cada año se añaden cerca de 350,000 nuevos registros de nuevas publicaciones científicas en el mundo, de los cuales 70% representan publicaciones escritas en inglés.

Este tipo de búsqueda a través de MEDLINE utiliza varias *interfases* o *formatos* de búsqueda, debido a que son diferentes marcas comerciales, como son:

- OVID.
- DIALOG.
- EBSCO.
- CAMBRIDGE.
- SILVER PLATER.
- LILACS.

MEDLINE cubre virtualmente todas las áreas del campo biomédico; entre otras se incluyen (por orden alfabético):

- Administración de servicios de salud.
- Anatomía y fisiología.
- Ambiente y salud pública.
- Biología poblacional y reproductiva.
- Conducta y desórdenes mentales.
- Desórdenes de la comunicación.
- Especialidades médicas (ejemplo: cardiología, neurología, endocrinología, cirugía, etcétera).
- Farmacología y farmacia.
- Medicina clínica.
- Medicina experimental.
- Medicina veterinaria.
- Medicina ocupacional y reproductiva.
- Nutrición.
- Odontología.
- Patología.
- Psiquiatría y Psicología.
- Salud ocupacional.

La cobertura de MEDLINE incluye todo lo publicado en las áreas mencionadas desde enero de 1966 hasta la fecha, con actualizaciones diarias en Internet y mensuales en disco compacto. Por tanto, las búsquedas bibliográficas anteriores a ese año (históricas) deberán realizarse utilizando otros sistemas (manual).

2. SISTEMA DE INTERNET

Implica una red electrónica que permite el acceso a diferentes niveles de información y comunicación directa con centros de información científica de cualquier parte del mundo; así como con los investigadores que cuentan con dicho sistema. Para utilizarlo se requieren sistemas modernos de cómputo, de gran capacidad y paquetería moderna, con una línea telefónica integrada, una PC y sistemas de impresión de alta calidad, equipo apropiado para conexión a la RED. Es relativamente caro por requerir de una inversión inicial y no toda la comunidad académica tiene acceso a este sistema.

INTERNATIONAL HEALTHCARE SERIES (MICROMEDEX). Sistema de información clínica diseñado para ser utilizado por profesionales de la salud en sus actividades diarias. Desarrollado por profesionales en el área y basado en una revisión exhaustiva de la literatura médica mundial, proporciona información en forma de monografías. La información que contiene es imparcial y útil para las decisiones clínicas. Se actualiza cada 90 días y se presenta en tres sistemas principales:

- a) **POISINDEX System**. Base de datos de tóxicos, contiene un índice de más de un millón de registros que corresponden a aproximadamente 380,000 productos o substancias de uso farmacéutico, industrial o doméstico, y protocolos detallados de aproximadamente 1,000 tratamientos. La información comprende efectos clínicos, exámenes de laboratorio y de gabinete, tratamiento dependiendo de la vía de exposición, rango de toxicidad, etcétera. Permite búsquedas por nombre genérico, comercial, códigos impresos, nombre común, nomenclatura científica y nombres callejeros de fármacos ilegales. También tiene información pertinente para comunicarse con fabricantes.
- b) **DRUGDEX System**. Base de datos de información imparcial sobre fármacos, útil para médicos, químico-farmacéuticos y otros profesionales de la salud que prescriben, ordenan o administran medicamentos. Incluye los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration de EUA). Contiene tres módulos: *Drug Evaluation Monographs*, *Adverse Drug Reactions Index* y *Drug Consults*.

- c) **EMERGINDEX System.** Base de datos que contiene protocolos de emergencias y de cuidados intensivos. Diseñado para ayudar en el diagnóstico y tratamiento rápido y efectivo de pacientes que requieren atención médica urgente. Contiene un índice de 40,000 términos claves y sinónimos. Está compuesto por tres módulos: *Clinical Reviews*, *Clinical Abstracts* y *Pre-hospital Care Protocols*.

DOSING & THERAPEUTIC TOOLS. Programa incluido con los sistemas principales que incluye apoyo terapéutico, diagnóstico referencial, listas de diagnóstico, sistemas para calcular dosis de medicamentos para adultos y pediátricos.

3. REVISTAS MÉDICAS ELECTRÓNICAS (E-JOURNALS)

Representa una de las maneras más novedosas de obtener información de publicaciones periódicas (revistas) de una computadora a otra. Este formato de suscripción a los *e-journals* facilita el acceso a la información más reciente.

4. LIBROS ELECTRÓNICOS (E-BOOKS)

Otro formato que ha tenido un desarrollo muy rápido es el de libros electrónicos. Las grandes editoriales han lanzado al mercado libros electrónicos, lo que permite, al igual que con las publicaciones periódicas, obtener información reciente y actualizada.

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA UN TEMA ESPECÍFICO

Independientemente de cual sea el método elegido para realizar la búsqueda bibliográfica, ya sea manual o electrónica, lo más importante es elegir apropiadamente el tema a investigar, así como los términos o encabezados por medio de los cuales se guiará la búsqueda que permita encontrar información precisa sobre el tema seleccionado. Es muy importante seleccionar correctamente el (los) término(s) adecuado(s); para ello se puede recurrir al *Medical Subject Headings*, *MeSH* (encabezados de materias médicas). Esto no es necesario una vez que se tiene cierta experiencia en el manejo de estos términos.

Medical Subject Headings. Se refiere a una lista completa y actualizada para el análisis de la literatura médica, elaborada por la NLM. Contiene los encabezados o términos de las materias bajo las cuales se mencionan todas las citas bibliográficas contenidas en

los índices que publica la NLM. Sirve como un elemento fundamental para realizar búsquedas sobre citas bibliográficas almacenadas. El MeSH está dividido en dos secciones: lista alfabética y árbol de estructuras.

LISTA ALFABÉTICA. Contiene los encabezados de las materias en orden alfabético, de manera que las citas bibliográficas serán localizadas en el Index Medicus solamente bajo el término o encabezado que aparece en el MeSH. Además, contiene *referencias cruzadas* de dos clases: las que se refieren a "Otros términos," y las correspondientes a la designación "Referido de." Las referencias cruzadas, que incluyen la palabra o indicación "ver," fueron concebidas originalmente como un sinónimo de los encabezados a los cuales hacen alusión. En cambio, la referencia cruzada, "ver relacionado," se usa para indicar los encabezados relacionados que no aparecen en la misma categoría en la estructura en forma de ramificaciones del árbol del MeSH.

La "estructura en forma de árbol," es una lista en la cual se dividen los encabezados de las materias como es el caso de Anatomía (categoría A), Organismos (categoría B), etcétera. A su vez, la mayoría de las categorías se dividen en *subcategorías*, las cuales se identifican por medio de la designación alfanumérica. Así B1 se refiere a invertebrados y B2 a los vertebrados. De manera que cada subcategoría en el MeSH está arreglada jerárquicamente hasta en nueve niveles, partiendo siempre *del más general al más específico*. Debido a la estructura ramificada, las listas son referidas al árbol y cada término en el mismo es seguido por un número que indica su localización en el árbol.

Cada año se introducen nuevos encabezados y subencabezados, o éstos son corregidos para mayor precisión y actualización. Entre las categorías más importantes se mencionan:

- A. Anatomía.
- B. Organismos.
- C. Enfermedades.
- D. Sustancias químicas y fármacos.
- E. Técnicas diagnósticas, analíticas y terapéuticas.
- F. Psiquiatría y Psicología.
- G. Ciencias biológicas.
- H. Ciencias físicas.
- I. Antropología, Sociología y Educación.

Una vez que se han definido los términos o encabezados importantes, a los que se designa como "palabras clave," se procede a realizar la búsqueda bibliográfica, manual o electrónica, sobre un tema específico.

ÁRBOL DE ESTRUCTURAS. Otra estrategia para la búsqueda es la combinación de palabras claves y/o limitantes que se utilizarán para acceder a la información, para lo cual se utiliza la *teoría de conjuntos*. La teoría básica de conjuntos que constituye la base principal para relacionar los términos adecuadamente en las búsquedas de información son:

AND o Intersección. Se utiliza para obtener los elementos en común de dos o más conjuntos; por ejemplo, *pharmacology AND therapeutics*... se pueden relacionar la cantidad de términos necesarios para obtener la información adecuada (*n conjuntos*).

OR o ADICIÓN. Se utiliza para reunir la información de dos o más términos, sumando los elementos de los conjuntos; por ejemplo, *therapy OR treatment*. Se utiliza comúnmente para sinónimos, plural y singular, o para incluir términos alternativos.

NOT o NEGACIÓN. Es un operador que se utiliza para excluir información no requerida; por ejemplo, *diabetes NOT insuline*. Es importante cuando la información obtenida presenta registros que no tienen relevancia.

Se pueden combinar varias limitantes para generar una estrategia de búsqueda que cubra las necesidades específicas del usuario. Si la información no es satisfactoria se deberá replantear la estrategia cambiando su estructura para hacerla más eficiente.

IV. DESARROLLO DEL EJERCICIO

1. Se sugiere que los alumnos efectúen una búsqueda bibliográfica sobre alguno de los temas que se enlistan a continuación; sin embargo, tanto el profesor como los alumnos pueden hacer la búsqueda sobre el tema o temas en que tengan mayor interés.

- Tópicos sobre farmacología geriátrica.
Palabras clave: geriatrics; hypertension; drug; treatment.
- Tópicos sobre farmacocinética neonatal.
Palabras clave: neonatal; pharmacokinetics; phenytoin.
- Tópicos sobre farmacología en epilepsia en niños.
Palabras clave: epilepsy; children; treatment; doses.

En el caso seleccionado, el alumno continuará la búsqueda hasta encontrar información más puntual sobre lo que más le interese del tema particular.

Anote sus comentarios y conclusiones sobre los resultados de esta búsqueda y entréguela al profesor de su grupo.

2. Problema. La diabetes mellitus es un padecimiento muy frecuente en nuestro medio. Su tratamiento oportuno evita o retrasa el desarrollo de lesiones vasculares en diversos órganos de la economía. Se tienen disponibles medicamentos eficaces para el control de este padecimiento. Con estos antecedentes, y con el empleo del sistema electrónico de búsqueda, dé respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Qué es la diabetes mellitus?
- ¿Cómo se clasifica?
- ¿Cuál es su causa?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más importantes?
- ¿Cuáles son los medicamentos más útiles para su tratamiento?
- ¿Cuál es su mecanismo de acción?
- ¿Cuál es la dosis? (seleccione un medicamento).
- ¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes con su administración? (seleccione un medicamento).
- Además del fármaco seleccionado, ¿qué medidas adicionales se recomiendan para el control de la diabetes mellitus?

Anote sus respuestas a estas preguntas y entregue este ejercicio al profesor de su grupo.

V. LECTURAS RECOMENDADAS

- Saty Satya-Murti. CD Medical Library: Silver Platter Medicine Professional. JAMA 1991; 266: 3049-3051.
- Kassirer JP. Learning Medicine: Too many books, too few journals. N Engl J Med 1992; 326: 1427-1428.
- Kassirer JP. Journals in bits and bytes: Electronics medical journals. N Engl J Med 1992; 326: 195-197.
- Royal M, Grizzle WE, Algernussen V, Mowry RW. The success of a clinical librarian program in an academic autopsy pathology service. Am J Clin Pathol 1993; 99: 576-581.

DIRECCIONES WEB EN FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM	http://www.facmed.unam.mx/bmnd/index.html
NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (MEDLINE)	http://www.nlm.nih.gov/
MEDSCAPE (MEDLINE)	www.medscape.com
INTERNATIONAL HEALTHCARE SERIES (MICROMEDEX)	http://www.micromedex.com/
REVISTAS DE FARMACOLOGÍA	http://www.sciencekomm.at/journals/medicine/toxic.html
INFORMACIÓN MÉDICA	http://www.healthgate.com/
BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY	http://www.bphs.org.uk/index.cfm
FOODS AND DRUG ADMINISTRATION	http://www.fda.gov/opacom/hpnews.html
ESSENTIAL DRUGS AND MEDICINES POLICY (EDM) WHO	http://www.who.int/medicines/
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS	http://jpet.aspetjournals.org
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY	http://pubs.acs.org
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS, UNAM	http://www.dgbiblio.unam.mx/
OTRAS DIRECCIONES	http://www.MDconsult.com
	http://www.ibt.unam.mx/biblioteca/
	http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm
	http://www.kidsmeds.com/admin.cfm
	http://calc.med.edu/intro.htm
	http://www-sci.lib.uci.edu/HSG/RefCalculators1B.html#MED
	http://www.farma.com/
	http://www.utexas.edu/depts/pharmacology/gonzales/channel.html
	http://www.saudetotal.com/informed/links/farmaco.htm
	http://www.mrc.ac.uk/PDFs/ctq.pdf

FARMACOCINÉTICA I. Definición de parámetros: volumen de distribución, depuración, vida media

Gilberto Castañeda Hernández y Enrique López y Martínez

I. INTRODUCCIÓN

La Farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones de un fármaco en el organismo, después de su administración, así como también del curso temporal de la intensidad de los efectos provocados por el fármaco. En el pasado, la Farmacocinética se limitaba al estudio de las concentraciones temporales de los fármacos. Sin embargo, desde la década de los ochentas se han desarrollado modelos matemáticos que permiten relacionar a la concentración del fármaco con el efecto biológico. Actualmente es posible predecir el curso temporal del efecto. Es decir, se pueden anticipar el tiempo que transcurre desde la administración de un fármaco y la aparición del efecto, la magnitud y tiempo de aparición de la intensidad máxima y la duración del efecto farmacológico. Esto permite programar las dosis que se administrarán de acuerdo con la intensidad del efecto que se desea obtener. Por otro lado, la frecuencia de administración debe ser calculada de tal manera que antes de que desaparezca el efecto de una primera dosis, las siguientes logren mantenerlo en forma ininterrumpida. El manejo y aplicación de los conceptos farmacocinéticos es indispensable para establecer las bases racionales de la posología.

El efecto farmacológico se presenta sólo cuando llega el medicamento en cantidad adecuada al sitio de acción. Por ejemplo, en el caso de un paciente con amigdalitis bacteriana se prescribe un antimicrobiano. Para que el tratamiento sea efectivo, debe llegar una cantidad suficiente del antibiótico al sitio donde se encuentran las bacterias, y permanecer en contacto con éstas todo el tiempo necesario para suprimir la infección. Esto implica que se debe conocer el plan de dosificación que producirá las mejores condiciones de concentración y permanencia del fármaco, sin que llegue a ser insuficiente o excesiva en ningún momento. Se debe tener presente el

principio fundamental de la terapéutica: *primo non nocere*, lo primero es no dañar. Es indispensable conocer las propiedades farmacológicas del antimicrobiano y su significado para poder diseñar esquemas posológicos racionales que garanticen un efecto adecuado con el menor riesgo posible para el paciente.

Por lo general, los fármacos se administran por vía sistémica; ya que pocas veces se puede alcanzar, en concentración suficiente, el sitio de acción, cuando se les aplica por vía tópica. Los medicamentos ingresan en el organismo por diferentes vías: oral, intravenosa, intramuscular, etcétera, llegan a la sangre, se distribuyen en los tejidos y, finalmente, son eliminados por excreción o por metabolismo. Al paso del fármaco desde el sitio de administración hacia la sangre se le llama absorción. Si la vía de administración es intravenosa (I.V.), en forma de bolo, la absorción es instantánea y completa; es decir, todo el fármaco llega a la sangre de manera inmediata. En el caso de otras vías, como la oral, la absorción es gradual y puede ser incompleta si tiene que pasar por el hígado antes de llegar a la sangre. Estas pérdidas deben tomarse en cuenta para ajustar la cantidad de fármaco que las compense y finalmente se alcancen las concentraciones adecuadas en el sitio de acción.

Una vez que el fármaco está en la sangre, se distribuye gracias a la circulación sanguínea de manera similar a los nutrientes. La distribución de un fármaco está limitada por su afinidad por distintos tejidos; es decir, las moléculas del fármaco se unen a diferentes tejidos de manera parecida a los colorantes que se fijan sólo en algunas estructuras celulares en una preparación para microscopía. En nuestro ejemplo, se requiere que el antimicrobiano llegue hasta las amígdalas y en una concentración suficiente. De hecho, la dosificación debe hacerse de manera que la concentración en el sitio de acción sea la adecuada. Sin embargo, no es posible

medir la concentración de fármaco directamente en los tejidos de los pacientes. En realidad sólo se puede hacer un estudio de concentración en muestras de sangre en distintos tiempos y determinando cómo evoluciona el contenido de fármaco en la sangre circulante. Se necesita investigar la asociación entre la concentración sanguínea y el efecto terapéutico para poder determinar las concentraciones que producirán efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.

Por lo tanto, la Farmacocinética se basa en modelos matemáticos que permiten describir el curso temporal de las concentraciones en sangre circulante y su relación con los efectos. Estos modelos deben ser lo suficientemente sencillos para ser comprendidos con facilidad. También deben ser suficientemente adecuados para poder hacer predicciones, lo cual es el objetivo final de la Farmacocinética. Los modelos matemáticos están descritos en términos de parámetros (valores que deben determinarse, no medirse) accesibles y descriptivos tales como vida media, concentración máxima alcanzada ($C_{máx}$) y tiempo en el que se alcanza esta concentración máxima ($T_{máx}$).

Objetivos generales

Que el alumno domine los conceptos de volumen de distribución, depuración, vida media, biodisponibilidad y absorción. Asimismo, que describa cómo los cambios en estos parámetros farmacocinéticos afectan el curso temporal de las concentraciones de un fármaco en sangre y sus implicaciones terapéuticas.

Objetivos específicos

1. Los alumnos serán capaces de describir los conceptos de compartimiento, volumen de distribución, depuración y vida media.
2. Con ayuda del programa Cinética I, los alumnos calcularán volúmenes de distribución, describirán los conceptos de depuración y vida media y resolverán problemas basados en el manejo de las ecuaciones de volumen de distribución y vida media.
3. En los artículos de investigación original que se señalen, los alumnos serán capaces de interpretar resultados experimentales, indicando los conceptos que los fundamentan, la morfología del trazo gráfico y describirán las implicaciones terapéuticas que se deriven de los resultados del estudio.

II. PROCEDIMIENTO

El procedimiento de la práctica consiste en el manejo interactivo del programa en la computadora, siguiendo las instrucciones correspondientes, con el fin de observar la influencia de diversos parámetros farmacocinéticos en el curso temporal de las concentraciones sanguíneas de un fármaco. A continuación se darán las indicaciones que deberán seguirse para resolver los ejercicios de la práctica en la computadora.

a) Programa Cinética I

- Si la computadora no entra directamente a Windows, escriba WIN y oprima la tecla Intro.
- Entrar a la ventana de programas de Farmacología.
- Seleccionar el programa Cinética I.
- Al entrar al programa debe registrar su grupo y su nombre.
- A partir de ese momento, elija el tema y atienda las indicaciones de la pantalla y proceda a realizar sus experimentos. No olvide cumplir con todos los objetivos de la práctica.

b) Modelos compartamentales

Para lograr sus objetivos, la Farmaco-cinética asume que el organismo está constituido por uno o varios compartimientos. El modelo más sencillo es el de un compartimiento. Este modelo será utilizado para los propósitos didácticos de esta práctica y de la siguiente. Sin embargo, es conveniente hacer notar que no todos los fármacos tienen una cinética que pueda ser descrita por este modelo.

1. Volumen de distribución. Es posible el asumir que el organismo está constituido por una sola entidad o compartimiento. De acuerdo con este modelo, al administrar un fármaco, éste se distribuye de manera instantánea por todo el compartimiento. Si se administra el fármaco por vía intravenosa, es decir, que la dosis completa se absorbe de manera instantánea, se asume que el compartimiento se llena de manera inmediata. De esta forma, la concentración que se alcanza se calcula con la siguiente ecuación:

$$C = \frac{D}{Vd} \quad \text{ec. 1}$$

Donde C es la concentración, D es la dosis y V_d es el volumen de distribución, o sea el volumen del compartimiento.

Por ejemplo, si se administra una dosis de 70 mg y el volumen de distribución es de 70 litros, la concentración que se alcanza de manera instantánea es de 1 mg/L.

En la práctica, el volumen de distribución se obtiene con una administración inicial intravenosa de una dosis conocida. Se toman muestras de sangre y se mide la concentración del fármaco en sangre total, plasma o suero. El volumen de distribución se calcula despejando de la ec. 1 como se indica a continuación:

$$V_d = \frac{D}{C_0} \quad \text{ec. 2}$$

Donde C_0 es la concentración que se alcanza en el tiempo 0, es decir, en el momento en el que la dosis administrada ingresa en el organismo.

Ahora bien, el volumen de distribución es un volumen virtual, no un volumen real. El volumen de distribución se obtiene a partir de la concentración sanguínea en el tiempo 0. En realidad no se sabe cuánto fármaco hay en los tejidos de manera exacta. Algunos fármacos se distribuyen más en unos tejidos que en otros. De esta forma, si bien el volumen real que representa un individuo es siempre el mismo, el volumen virtual o aparente de distribución puede variar para distintos fármacos administrados al mismo individuo. Por ejemplo, un fármaco que no se distribuye, sino que permanece en la sangre circulante, tendrá un volumen de distribución pequeño. Un fármaco que se distribuye en la sangre, pero que, además, entra a otros tejidos, tendrá un volumen de distribución mayor. Un fármaco que se distribuye en sangre, órganos y en el tejido adiposo, tendrá un volumen de distribución muy grande.

El volumen de distribución es muy importante ya que determina la concentración sanguínea que se alcanza después de la administración de una dosis de fármaco. Recordemos que son las concentraciones en sangre las que determinarán la relación con los efectos farmacológicos. De esta forma, si por una situación patológica, por ejemplo, un cirrosis, se incrementa el volumen de distribución, será necesario aumentar la dosis para lograr la misma concentración. Retomemos el ejemplo anterior, en el que se administra una dosis de 70 mg para obtener una concentración de 1 mg/l, asumiendo un V_d de 70 litros. Si el sujeto tiene un cambio en el V_d por una

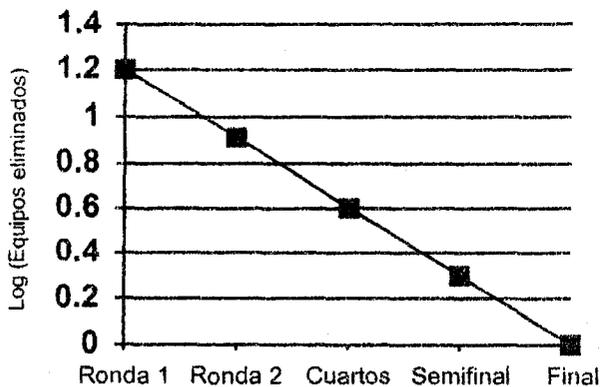
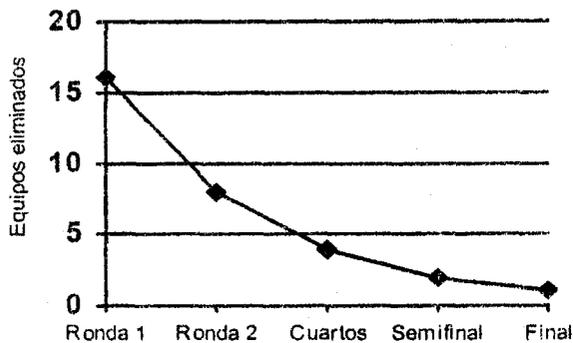
patología y ahora el V_d es de 140 litros, la dosis que se tiene que administrar para lograr la concentración objetivo, deberá incrementarse hasta 140 mg. En muchos ancianos el volumen de distribución se encuentra disminuido, por lo que es necesario hacer ajustes en la dosificación para los fármacos que reciben. Es entonces de vital importancia conocer el volumen de distribución para lograr un tratamiento exitoso.

2. Depuración y vida media. Tan pronto como llega un fármaco a la sangre, comienza su proceso de eliminación. Para entender cómo se elimina podemos hacer una analogía entre el organismo y un volumen de agua en un barril con un agujero en la parte inferior. En este caso, la salida de agua por la parte inferior del barril va a depender de dos factores: el volumen de agua en el barril y el diámetro del agujero. Al principio, cuando hay un volumen grande en el barril, la velocidad de salida del agua es elevada. Sin embargo, el volumen disminuye a medida que el agua sale, de forma que, a medida que pasa el tiempo, la velocidad de salida del agua es más lenta. No es posible describir la salida de agua asumiendo una velocidad constante. La velocidad de salida depende de una constante (el diámetro del agujero que no cambia) y una variable (el volumen de agua en el barril). A este tipo de procesos se les llama cinética de orden 1 o de primer orden. Para describir el proceso, se tiene que recurrir a una ecuación exponencial que es:

$$Vol = Vol_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{ec. 3}$$

Donde Vol es el volumen de agua que queda en el barril al tiempo t ; Vol_0 es el volumen inicial, es decir cuando $t=0$; k_e es la constante de velocidad cuyo valor depende del diámetro del agujero; $e = 2.718281828459...$, que es la base de los logaritmos naturales.

A pesar de que una ecuación exponencial nos pueda parecer compleja, los procesos exponenciales describen muchos de los eventos cotidianos de nuestra vida y que entendemos de manera intuitiva. Veamos por ejemplo un campeonato de fútbol por eliminación directa. En este campeonato participan 32 equipos. En la primera ronda se eliminan 16 equipos; en la segunda ronda 8; en la tercera o cuartos de final, 4; en la semifinal 2 y, por último, en la final se elimina a 1 equipo y sólo queda el ganador. Como se ve, mientras más equipos hay, más equipos se eliminan. No se elimina un número constante de equipos por ronda, sino una proporción constante (la mitad) de los equipos que quedan. Una gráfica donde el número de equipos aparece en el eje "y" mientras que el número de ronda aparece en el eje "x" es una curva exponencial. Por otra parte, si se construye una gráfica con el logaritmo del



número de equipos en el eje "y" y el número de ronda en el eje "x", la gráfica resultante es una línea recta.

Es mucho más fácil entender una recta que una curva; por ello es común que este tipo de resultados se representen con una recta en coordenadas semilogarítmicas, donde uno de los ejes es logarítmico.

Regresemos ahora a la administración de un fármaco al organismo. Si se asume que el modelo es de un compartimiento y el fármaco se administra por I.V., el volumen de distribución se llena de manera instantánea. El fármaco es entonces eliminado por medio de un proceso que es descrito por una ecuación exponencial, de la siguiente manera:

$$C = C_0 \cdot e^{-ke \cdot t} \quad \text{ec. 4}$$

Donde C es la concentración en la sangre al tiempo t; C_0 es la concentración en el tiempo 0 y depende de la dosis y del Vd según lo describe la ec. 1; k_e es la constante de eliminación; e es la base de los logaritmos naturales ya descrita.

Supongamos que se administra una dosis de 400 mg (I.V.) a un sujeto con un volumen de distribución de 50 litros. La k_e es de 0.35 h^{-1} . La k_e es de 0.35 h^{-1} . Una gráfica donde aparece la concentración (C) en el eje "y" y el tiempo (t) en el eje "x" tiene la forma de una curva exponencial. Ahora, si se construye la gráfica con $\log(C)$ en el eje "y" y t en el eje "x" se obtiene una recta. La ordenada al origen de esta recta es C_0 . La pendiente de esta recta está dada por $ke/2.303$. El dividir entre 2.303 es un factor de corrección entre el logaritmo base 10 que usamos comúnmente y el logaritmo natural con base e que aparece en la ec. 4.

Como se señaló, la Farmacocinética, para ser útil, debe de proporcionar parámetros sencillos que sean descriptivos. Un parámetro que es muy útil para describir la eliminación es la vida media. Se define como vida media, al tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración de un fármaco en la sangre disminuya un 50%. Podemos obtener fácilmente la vida media del ejemplo anterior observando en la gráfica, ya sea lineal o logarítmica, ¿cuánto tiempo transcurre durante el cambio de C, de 800 a 400 mg/L? Es aproximadamente de 2 horas. Veremos que es el mismo tiempo para que C pase de 400 a 200 mg/L y de 100 a 50 mg/L. Si recordamos nuestro ejemplo del torneo de fútbol, podemos decir que la vida media es para la concentración sanguínea lo que una ronda del torneo es para los equipos. Después de una ronda, los equipos que quedan en el torneo son la mitad de los que quedaban antes de la ronda. Así mismo, después de una vida media la concentración que queda es la mitad de la que había anteriormente. La vida media (que se abrevia como $t_{1/2}$) se puede calcular fácilmente como:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e} \quad \text{ec. 5}$$

Otro parámetro importante para entender la eliminación es la depuración. Nuevamente, es conveniente recurrir al modelo del barril con agua y un agujero para hacer una analogía. Como se ha visto, el vaciado del agua del barril depende de dos factores, el volumen de agua en el barril y el tamaño del agujero. Si se colocan 5 litros de agua en el barril, éste se vaciará más rápido que si se colocan 20 litros. Esto mismo sucede con los fármacos. Un fármaco que tiene un volumen de distribución grande, tardará más tiempo en ser eliminado que uno que tiene un Vd pequeño. Podemos definir entonces a la depuración como al volumen que es limpiado de un fármaco por unidad de tiempo. Las unidades de depuración son l/h o ml/min. Se tiene entonces que existe una relación entre el volumen de distribución, la depuración (que se abrevia

"clearance") y la vida media (o la constante de eliminación), que se expresa con la siguiente ecuación:

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{CL}{V_d} \quad \text{ec. 6}$$

Por lo anterior, resulta sencillo calcular la depuración despejando en la ec. 6 de la siguiente forma:

$$CL = V_d \cdot k_e \quad \text{ec. 7}$$

Se puede calcular la depuración del ejemplo anterior sin mayor dificultad. Si V_d es 50 litros y $k_e = 0.35 \text{ h}^{-1}$ (0.35 por hora), CL es 17.5 L/h.

Si consideramos la ec. 6, podremos reiterar la importancia del volumen de distribución. Supongamos que tenemos un sujeto al que se le administran 500 mg de un fármaco que tiene un V_d de 50 litros y una CL de 100 L/h. Ahora, se tiene otro sujeto obeso que tiene un V_d de 90 litros. Si aplicamos las ecuaciones 1 y 6, veremos que no sólo cambian las concentraciones que se alcanzan, sino también el tiempo que permanece el fármaco en el organismo.

3. Absorción. Como ya se ha mencionado, cuando la administración de un fármaco no es intravenosa, sino que es por otra vía, como la oral, la absorción se lleva a cabo de manera gradual y puede ser incompleta. La absorción es gradual ya que con la administración oral el fármaco debe de disolverse en los contenidos gastrointestinales y atravesar la mucosa para lograr llegar a la circulación. Por otro lado, parte de la dosis se puede perder por varias razones. Una de ellas es que sea evacuada antes de que pueda ser absorbida. La otra es que, a pesar de ser absorbido, el fármaco es metabolizado por el hígado o por la mucosa gastrointestinal antes de que pueda ser distribuido por la circulación sistémica. A este metabolismo se le llama efecto de primer paso.

La absorción gradual, al igual que la eliminación, también puede ser descrita por un proceso exponencial. Por otro lado, en el caso de que no se absorba la totalidad de la dosis, es necesario realizar una corrección. De esta manera, el curso temporal de las concentraciones de un fármaco en sangre, que se administra por vía oral u otra vía extravascular queda descrito por la siguiente ecuación:

$$C = \frac{F \cdot D}{V_d} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad \text{ec. 8}$$

Donde F es la fracción de dosis que se absorbe, también llamada biodisponibilidad, y k_a es la constante de absorción.

Supongamos que se tiene un fármaco cuyo V_d es de 40 litros, su k_e es de 0.4 h^{-1} , su k_a es de 4 h^{-1} y se administra una dosis de 100 mg de la que se absorbe 80% (es decir que F es de 0.8). Al hacer la gráfica de C en el eje «y» y t en el eje «x» se puede ver cómo aumenta la concentración del fármaco en sangre como consecuencia del proceso de absorción. Se alcanza un máximo y posteriormente se observa como caen las concentraciones en sangre como consecuencia del proceso de eliminación. Cuando se administra un fármaco por vía oral, la concentración en sangre aumenta, llega a un máximo y luego disminuye. De esta forma, podemos esperar que, de manera similar, el efecto farmacológico tome un cierto tiempo en aparecer, alcance un pico de intensidad, y luego desaparezca. Sin embargo, el curso temporal de los efectos no es exactamente igual que el de las concentraciones en sangre. En la práctica siguiente se verá cómo se puede describir el curso temporal del efecto a partir del curso temporal de las concentraciones.

Sin embargo, es muy importante el que se entienda la influencia de los parámetros farmacocinéticos al diseñar un régimen de dosis y manejar el concepto de ventana terapéutica. Esta ventana está definida por una concentración sanguínea inferior que se llama concentración mínima efectiva. En concentraciones por debajo de este límite, el efecto es insuficiente para lograr el objetivo terapéutico. El límite superior de la ventana está definido por la concentración máxima tolerada. Es decir, en concentraciones por arriba de este umbral se producen efectos colaterales. El objetivo de un régimen de dosificación es el que las concentraciones en sangre se mantengan por arriba de la mínima terapéutica, pero por abajo de la máxima tolerada.

A continuación realice los siguientes ejercicios utilizando el programa Cinética I. Se le proporcionan los valores de los parámetros farmacocinéticos relevantes (V_d , CL , $t_{1/2}$, k_e , k_a , F) y la vía de administración; también se indica la ventana terapéutica. Usted debe proponer una dosis. De acuerdo con esta dosis, aparecerá la gráfica del curso temporal de la concentración en sangre en función del tiempo. Con base en la ventana terapéutica, usted deberá decidir si la dosis propuesta es adecuada o no. Observe la influencia de los distintos parámetros farmacocinéticos.

III. DISCUSIÓN

De acuerdo con el procedimiento desarrollado, los datos obtenidos, la información disponible sobre el tema y los objetivos planteados, discuta sus resultados. Señale la importancia de conocer e interpretar correctamente los parámetros farmacocinéticos para el diseño de un régimen de dosificación.

IV. REFERENCIAS

1. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4th ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger; 1991.
2. Rowland M & Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 2nd ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger; 1989.
3. Woerlee GM. *Kinetics and Dynamics of Intravenous Anesthetics*. Dordrecht-Boston-London; 1992.

FARMACOCINÉTICA II

Relación entre concentración plasmática y efecto farmacológico

Gilberto Castañeda Hernández y Enrique López y Martínez

I. ANTECEDENTES

Como se mencionó en la primera práctica de Farmacocinética, esta ciencia estudia tanto la evolución de las concentraciones de un fármaco en sangre después de su administración, como el curso temporal del efecto farmacológico. Ya se revisó cómo afectan a la concentración del fármaco en sangre parámetros tales como el volumen de distribución y la depuración. En este ejercicio se estudiará cómo se relacionan las concentraciones del fármaco en la sangre circulante con el efecto observado.

Objetivos de la práctica

Determinar la relación que existe entre la evolución temporal de las concentraciones de un fármaco en sangre y el curso temporal del efecto, después de su administración intravenosa y oral. Asimismo, describir la influencia de los cambios en los parámetros farmacocinéticos sobre la respuesta farmacológica y la relación concentración-efecto.

II. PROCEDIMIENTO

El procedimiento de la práctica consiste en el manejo interactivo del programa Cinética II en la computadora, siguiendo las instrucciones correspondientes, con el fin de observar la influencia de diversos parámetros farmacocinéticos y de relación concentración-efecto en el curso temporal de los efectos producidos por un fármaco. A continuación, se describen las indicaciones que deberán seguirse para resolver los ejercicios que presenta la práctica en la computadora.

Programa Cinética II

- Si la computadora no entra directamente a Windows, escriba WIN y oprima la tecla Intro.
- Entrar a la ventana de programas de Farmacología.
- Seleccione el programa Cinética II.
- Al entrar al programa, registrar su grupo y su nombre.

A partir de ese momento, elija el tema y atienda las indicaciones de la pantalla y proceda a realizar sus experimentos. Para facilitar el trabajo en la computadora, se han colocado los valores de los parámetros farmacocinéticos en el orden en que aparecen en las siguientes tablas para cada proyecto. Estos datos se escribirán automáticamente cuando se soliciten a través de la línea superior que dice Proyectos. Para los ejercicios de las páginas 84 y 85 elija Proyectos 1, para los de las páginas siguientes, Proyectos 2. Desde luego, se pueden elegir libremente otros valores no especificados en las tablas. No olvide cumplir con todos los objetivos de la práctica.

En la práctica anterior se vio que, para poder describir el curso temporal de la concentración de un fármaco en sangre, se recurre a modelos compartamentales. El modelo más sencillo es el modelo de un compartimiento. En este modelo se supone que el fármaco entra al organismo y se distribuye de manera instantánea. Si se administra el fármaco por la vía intravenosa, el curso temporal del efecto está descrito por:

$$C = C_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{ec. 1}$$

Donde C_0 está dada por la dosis y el volumen de distribución, como se vio en la práctica anterior ($C_0 = D/V$)

Vd). Cuando el fármaco se administra por vía oral, o por cualquier otra vía extravascular, entonces hay que tomar en cuenta a la absorción y a la fracción de dosis que se absorbe (es decir posibles pérdidas). En este caso, el curso temporal de la concentración está dado por:

$$C = \frac{FD}{Vd} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad \text{ec.2}$$

Como en el modelo de un compartimiento, se supone que la distribución es instantánea, el fármaco llega al sitio de acción de manera inmediata. En este caso, se puede considerar que hay una relación directa entre la concentración de fármaco en sangre y el efecto que se produce. La concentración en sangre es un reflejo de la concentración en el sitio efector.

La relación entre la concentración de un fármaco y el efecto farmacológico está descrita por curvas sigmoidales, como se ha visto en prácticas anteriores. Estas curvas sigmoidales pueden ser explicadas por la ecuación de Hill:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \quad \text{ec. 3}$$

Donde E es el efecto medido a cualquier tiempo, E_{\max} es el efecto máximo posible que se puede obtener con ese fármaco, C es la concentración en sangre, EC_{50} es la concentración sanguínea que produce un efecto que es igual a la mitad del efecto máximo y h es el número de Hill, que indica la pendiente de la curva, es decir el grado de inclinación.

El E_{\max} es la expresión de la eficacia del fármaco, mientras que la EC_{50} es la expresión de la potencia. Puede verse que en la ec. 3, no aparece el tiempo. Esto quiere decir que la magnitud del efecto depende únicamente de la concentración (C) que se esté alcanzando. Veamos ahora algunos ejemplos de esta relación.

Primero, la consecuencia de cambios en E_{\max} .

Proyecto: "Influencia del cambio del efecto máximo (E_{\max}) en las curvas dosis-efecto."

Metodología. En la parte superior de la pantalla aparece una línea que dice Proyecto. Desde ahí se pueden elegir los parámetros para cada proyecto; el programa llenará los datos, por lo cual no será necesario escribirlos uno por uno. Utilice el programa para obtener, para diferentes

concentraciones, las curvas dosis-efecto que se indican en la siguiente tabla:

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
E_{\max}	100	50	25
EC_{50}	25	25	25
h	1	1	1

Puede observarse que la magnitud del efecto de un fármaco depende de E_{\max} . Discuta sus resultados y anote sus conclusiones:

Veamos ahora la consecuencia de cambios en EC_{50} .

Proyecto: "Influencia del cambio de la concentración efectiva media (EC_{50}) en la relación concentración-efecto."

Metodología. Utilice el programa para obtener, para diferentes concentraciones, las curvas dosis-efecto que se indican en la siguiente tabla:

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
E_{\max}	100	100	100
EC_{50}	100	50	25
h	1	1	1

Hipótesis experimental: si EC_{50} es pequeña, la curva se desplaza a la izquierda. Si EC_{50} es grande, la curva se desplaza a la derecha.

Discuta sus resultados:

¿Se comprueba la hipótesis experimental?

Finalmente, veamos la consecuencia de cambios en los coeficientes de Hill.

Proyecto: "Comportamiento de la relación concentración-efecto en función de los cambios en el coeficiente de Hill."

Metodología. Utilice el programa para obtener, para diferentes concentraciones, las curvas dosis-efecto que se indican en la siguiente tabla:

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
E _{max}	100	100	100
EC ₅₀	25	25	25
h	1	2	4

Hipótesis experimental: cuando h es más grande, la curva es empinada; es decir que pequeños cambios en la concentración resultan en grandes cambios en el efecto. Cuando h es pequeña, la curva es menos empinada, de manera que un cambio en concentración produce un cambio no tan grande en el efecto.

¿Se comprueba la hipótesis experimental?

Es necesario conocer la relación entre la concentración y los efectos terapéutico y tóxico para poder establecer la ventana terapéutica (ver Práctica anterior). La ventana terapéutica es el rango de concentraciones en el que el efecto terapéutico se da en la magnitud necesaria, mientras que el efecto tóxico se mantiene a la intensidad más reducida posible.

Veamos ahora algunos ejemplos donde se da la relación entre la concentración y el efecto terapéutico y el efecto tóxico. Tomando en cuenta que necesitamos que el efecto terapéutico sea mayor a 25% y el efecto tóxico sea menor a 25%, defina usted las ventanas terapéuticas para los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1. Ventana terapéutica		
Parámetro	Efecto terapéutico	Efecto tóxico
E _{max}	100	100
EC ₅₀	5	100
h	1	1

Ejemplo 2. Ventana terapéutica		
Parámetro	Efecto terapéutico	Efecto tóxico
E _{max}	50	100
EC ₅₀	20	200
h	1	4

Ejemplo 3. Ventana terapéutica		
Parámetro	Efecto terapéutico	Efecto tóxico
E _{max}	100	100
EC ₅₀	25	50
h	2	1

Puede verse que en algunos casos la ventana terapéutica es amplia y en otros es muy estrecha. Los medicamentos con ventana terapéutica estrecha, como los aminoglucósidos y la digoxina, son de empleo muy delicado debido a que pequeños errores en la dosificación pueden producir efectos tóxicos muy graves y, en ciertos casos, fatales.

Veamos ahora algunos ejemplos del curso temporal del efecto tomando en cuenta el curso temporal de la concentración. La relación entre la concentración (C) y el efecto (E) es compleja, ya que es sigmoideal y no lineal. Debido a esta relación compleja, no es posible predecir el curso temporal del efecto a partir únicamente de los datos de concentración. Sin embargo, la computadora es una herramienta muy útil que nos permite hacer simulaciones para entender cómo evoluciona el efecto, lo cual representa el objetivo cuando se administra un medicamento.

Inicialmente, supongamos que la relación entre la concentración y la respuesta es constante. Tomemos al caso más sencillo, es decir, la administración intravenosa. El curso temporal del efecto se puede obtener combinando las ecuaciones 1 y 3.

Observemos los cambios en el efecto al cambiar la k_e , o sea la vida media.

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de cambios en vida media**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Emax (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	4	4
D (mg)	1000	1000	1000
Vd (L)	10	10	10
ke (h ⁻¹)	0.173	0.087	0.043
Vida media (h)	4	8	16

Puede observarse, como es de esperarse, que a vida media mas larga (y por ende una k_e menor) mayor duración del efecto.

Veamos ahora la consecuencia de cambios en el volumen de distribución.

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de cambios en volumen de distribución**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Emax (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	4	4
D (mg)	1000	1000	1000
Vd (L)	10	20	40
ke (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4

Puede observarse que un aumento al doble del volumen de distribución produce una reducción a la mitad de las concentraciones en sangre. Sin embargo, la reducción en los efectos es mayor, ya que la relación concentración-efecto no es lineal.

Veamos ahora la influencia de cambios en la relación concentración efecto, manteniendo constantes los parámetros que determinan el curso temporal de la concentración.

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de cambios en Emax**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Emax (%)	100	50	25
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	4	4
D (mg)	1000	1000	1000
Vd (L)	10	10	10
ke (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de cambios en EC₅₀**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Emax (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	50	100
h	4	4	4
D (mg)	1000	1000	1000
Vd (L)	10	10	10
ke (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de cambios en h**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Emax (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	2	1
D (mg)	1000	1000	1000
Vd (L)	10	10	10
ke (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4

Anote los cambios en el curso temporal del efecto y compárelos con los cursos temporales de la concentración

Pasemos ahora a la vía oral. En este caso, el curso temporal del efecto se obtiene por la combinación de las ecuaciones 2 y 3. Los cambios en vida media, Vd, Emax, EC₅₀ y h afectan al curso temporal del efecto de manera similar a lo obtenido en el caso de la administración intravenosa. Es interesante, sin embargo observar lo que pasa con cambios en la dosificación.

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de un cambio de dosis por vía oral**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
E _{max} (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	4	4
D (mg)	1000	500	250
V _d (L)	10	10	10
k _e (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4
k _a (h ⁻¹)	1	1	1

Como puede verse en este ejemplo, una reducción de la dosificación a la mitad no produce una reducción proporcional en el efecto farmacológico.

Veamos ahora cómo afectan los cambios en la biodisponibilidad, es decir en la fracción de dosis que alcanza la circulación sanguínea (F).

**Curso temporal del efecto farmacológico:
consecuencia de un cambio de la biodisponibilidad**

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
E _{max} (%)	100	100	100
EC ₅₀ (mg/L)	25	25	25
h	4	4	4
D (mg)	1000	1000	1000
F	1	0.5	0.25
V _d (L)	10	10	10
k _e (h ⁻¹)	0.173	0.173	0.173
Vida media (h)	4	4	4
k _a (h ⁻¹)	1	1	1

Puede observarse que cambios en F son equivalentes a cambios en la dosis.

A partir de estos resultados se puede apreciar que las alteraciones en los parámetros farmacocinéticos y de relación concentración-efecto pueden tener consecuencias importantes en la magnitud y duración de los efectos que se manifiestan al administrar un medicamento. Asimismo, que la determinación de un régimen de administración requiere de investigación apoyada en una metodología sistemática.

También se puede apreciar que algunos cambios fisiológicos que modifiquen, ya sea al curso temporal de las concentraciones (cambios en V_d o en la vida media) o en la relación concentración-efecto (E_{max}, EC₅₀ o h), pueden alterar considerablemente el curso temporal del efecto. Estos cambios pueden ocurrir en forma abrupta, en pacientes cuya condición se modifica rápidamente, como son los gravemente enfermos (por ejemplo sépticos, pacientes con falla orgánica múltiple), que deben de ser vigilados de manera muy estrecha. Asimismo, estos parámetros pueden ser modificados cuando se administran simultáneamente varios medicamentos, por lo que es necesario tener mucho cuidado cuando se requiera prescribir más de un fármaco, vigilando las posibles interacciones farmacocinéticas.

Por último, cabe señalar que no es posible cambiar la dosificación de un medicamento de manera caprichosa. Prácticas tales como tomar la mitad de una pastilla, sin tener las bases racionales para ello, pueden ocasionar la ineficacia del tratamiento. Es entonces necesario asegurarse que el paciente tome sus medicamentos como es debido, respetando las indicaciones correspondientes.

III. DISCUSIÓN

De acuerdo con el procedimiento desarrollado, los datos obtenidos, la información disponible sobre el tema y los objetivos planteados, discuta sus resultados. Indique la importancia del conocimiento e interpretación de los parámetros farmacocinéticos en el diseño de un régimen de dosificación.

IV. REFERENCIAS

1. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger; 1991.
2. Rowland M & Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. 2nd ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger; 1989.
3. Woerlee GM. Kinetics and Dynamics of Intravenous Anesthetics. Dordrecht-Boston-London; 1992.
4. Gabrielsson G, Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis. Stockholm, Swedish: Pharmaceutical Press; 1994.

CURVA DE DOSIS-RESPUESTA GRADUAL

Hidemí Aguilar Mariscal, Miguel Luján Estrada y Rodolfo Rodríguez Carranza

I. INTRODUCCIÓN

Se sabe que la actividad de las células puede ser modificada por la presencia de agentes químicos que alteran de algún modo los procesos bioquímicos a los cuales están ligadas sus funciones. Asimismo, que para que estos agentes ejerzan su acción sobre las funciones de una célula es necesario que alcancen cierta concentración *umbral* en el medio que lo rodea e interactúen con un sitio específico, denominado *receptor*.

Por otro lado, se acepta que el efecto de un fármaco es cuantitativo y no cualitativo; es decir, los fármacos sólo son capaces de reproducir o aumentar o de disminuir o bloquear la actividad de una célula, de un tejido, de un órgano, etcétera. No son capaces de crear una nueva función celular u orgánica. En este contexto, el efecto de un fármaco tiene dos propiedades: es susceptible de medición y tiene valor cero cuando la dosis es cero. Cuando la concentración es inferior a la umbral (subumbral) no se producen alteraciones detectables en la función celular. Con dosis suficientes se presenta una respuesta tisular que, dentro de ciertos límites, depende de la magnitud de la dosis (respuesta gradual). Lo anterior fundamenta uno de los principios básicos de la farmacología de importancia experimental y clínica.

La representación gráfica de este tipo de relación se denomina curva dosis-respuesta gradual. La dosis, expresada en concentración molar, es la variable independiente y, convencionalmente, corresponde a la escala horizontal o abscisa; la magnitud del efecto, o de la respuesta, es la variable dependiente y corresponde a la escala vertical u ordenada, puesto que su valor depende de la dosis. Cuando se emplea escala aritmética, la forma característica de la curva dosis-respuesta es hiperbólica; cuando la dosis se tabula en una escala geométrica o logarítmica es sigmoidea.

La última curva tiene ciertas ventajas prácticas; la parte central es lineal y facilita la comparación de las dosis efectivas medias (DE_{50}) de diversos fármacos y el intervalo entre cada dosis es constante, por lo que es posible manejar un número grande de dosis.

Por otro lado, en términos muy simples, se postula que una molécula del fármaco interactúa con un sitio específico de la célula para producir una respuesta biológica. Se sabe que este sitio de unión es una macromolécula de tipo proteico que presenta características fisicoquímicas y conformacionales precisas, y existe una gama muy amplia de datos experimentales que demuestran la existencia de receptores para fármacos como la acetilcolina, noradrenalina, histamina, etcétera. En el caso de la acetilcolina se han caracterizado dos tipos de receptores: nicotínicos y muscarínicos, que se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y peri-férico. Clark (1885-1941) creó las bases para el estudio de los aspectos cuantitativos de las interacciones entre fármaco y receptor y, con fundamento en sus estudios, se asume que la magnitud de la respuesta es directamente proporcional al número de receptores ocupados por las moléculas del fármaco. De lo anterior se han derivado conceptos útiles para la interpretación de las curvas dosis-respuesta graduales:

Afinidad. Capacidad de un fármaco para unirse a un receptor; un índice es la dosis que produce 50% de la respuesta máxima, o la disminución de 50% de la actividad fisiológica.

Eficacia o actividad intrínseca. Capacidad de un fármaco para generar un efecto biológico.

Por lo anterior, el término de *agonista* se aplica a un fármaco que posee afinidad y eficacia. A los fármacos que sólo pueden generar una respuesta parcial, que

poseen menor eficacia o actividad intrínseca que el agonista puro, se les denomina *agonistas parciales*. Un *antagonista* es aquel fármaco capaz de ocupar el receptor (afinidad), pero carece de eficacia o actividad intrínseca; sus efectos biológicos son consecuencia de la inhibición de la acción del agonista al competir por los mismos sitios de unión. Los fármacos relacionados estructuralmente pueden tener la misma eficacia, pero diferentes afinidades, o bien poseer diferentes eficacias, incluso algunos pueden actuar como antagonistas.

En el animal Integro, la relación entre las dosis y la respuesta con frecuencia puede apreciarse como un fenómeno relativamente simple; sin embargo, el efecto observado suele estar afectado por diversos factores, principalmente de tipo farmacodinámico y farmacocinético, que probablemente enmascaren esta relación. Por ello, los farmacólogos experimentales suelen emplear preparaciones de órganos aislados, *in vitro*, para identificar y cuantificar los efectos farmacológicos. Tales órganos, aunque están aislados del organismo, pueden mantenerse en un estado razonablemente satisfactorio durante cierto tiempo y permiten cuantificar con mayor claridad la relación dosis-efecto.

El ileon aislado de cobayo es una de las preparaciones más valiosas y económicas para la cuantificación del efecto farmacológico. A diferencia del intestino de ciertas especies (conejo), el ileon de cobayo muestra poca actividad espontánea, su viabilidad se extiende a más de 12 horas y es altamente confiable para observar los cambios inducidos por los fármacos en la tensión muscular. El ileon posee ganglios parasimpáticos, neuronas postganglionares, receptores colinérgicos, nicotínicos y muscarínicos, y otros tipos de receptores. Es, además, muy sensible al efecto de diversos agonistas, particularmente en su región terminal. En este órgano, la acetilcolina produce una contracción inmediata e intensa al unirse directamente con el receptor colinérgico postganglionar. Tiene también acción a nivel de receptores nicotínicos ganglionares, esta acción estimula los ganglios del ileon promoviendo la liberación de acetilcolina de la neurona postganglionar. Por lo anterior, la contracción producida por la acetilcolina representa una acción de tipo muscarínico y otra de tipo nicotínico, siendo de mayor importancia la primera. Cabe señalar que también el ileon de rata presenta características similares al del cobayo.

a) Objetivos

1. Establecer la relación dosis-respuesta a la acetilcolina y a la carbamilcolina (carbacol) en el intestino aislado de cobayo.
2. Contrastar la relación dosis-efecto observada con estos fármacos.

II. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Programa computarizado

- Del menú de opciones, con el ratón, seleccione Farmacología.
- Del menú de opciones, seleccione curva D-R gradual.
- Seleccione: registrarse.
- Seleccione: Laboratorio.
- A partir de ese momento, atienda las indicaciones de la pantalla y proceda a realizar sus experimentos. No olvide cumplir con los objetivos de la práctica.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Anote los resultados obtenidos por el grupo. obtenga promedio de respuestas.
2. Construya dos curvas, ubicando en la abscisa las concentraciones molares de la acetilcolina y el carbacol, y en las ordenadas la respuesta obtenida, expresada en g de tensión.
3. Calcule la concentración eficaz cincuenta (CE_{50}) de la acetilcolina y del carbacol.
4. Analice ambas curvas y emita una breve conclusión sobre la potencia, afinidad y eficacia de los fármacos estudiados.

Tabla 12.1. Resultados por grupo

Dosis [M]	Log Dosis	Acetilcolina		Carbacol	
		Promedio de respuesta g tensión	% RM*	Promedio de respuesta g tensión	% RM*
10 ⁻⁶					
10 ⁻⁵					
10 ⁻⁴					
10 ⁻³					

V. LECTURAS RECOMENDADAS

1. Levine RR. Pharmacology: drug actions and reactions. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.
2. Staff of the Department of Pharmacology. University of Edinburgh. Pharmacological experiments on isolated preparations. Edinburgh: S. Livingstone Ltd; 1968.
3. Tallarida RJ. Drug synergism and dose effect data analysis. US, Chapman & Hall/CRC; 2000.

Variedad Biológica
2000

SESIÓN 4

CURVA DE DOSIS-RESPUESTA CUANTAL

Variación biológica en el efecto de los fármacos

Enrique López y Martínez y Miguel Luján Estrada

I. INTRODUCCIÓN

Uno de los principios fundamentales de la farmacología establece que la magnitud de la respuesta generada por un fármaco es función, dentro de ciertos límites, de la dosis administrada. En general, las respuestas biológicas a los fármacos son de tipo gradual; es decir, que la respuesta va aumentando en forma continua hasta alcanzar la capacidad máxima de respuesta de un sistema determinado, cuando se va incrementando también en forma progresiva la dosis del fármaco en cuestión.

Además de conocer la capacidad de respuesta de un sistema específico o de un animal íntegro (unidad biológica), es importante conocer la relación que exista entre las dosis de un fármaco y la proporción de unidades y objetos biológicos que exhiben un efecto farmacológico determinado. A este tipo de relación dosis-efecto se le conoce como *cuántico o todo o nada* y el objeto biológico puede ser un organismo íntegro, un tejido, una célula o un sistema subcelular. En este caso se asume que, a partir de la dosis umbral, la magnitud de la respuesta es independiente de la dosis. Bajo este criterio las unidades biológicas responden con su máxima capacidad o no responden; por ejemplo, se puede establecer la relación que existe entre la dosis de un analgésico y el número de individuos que reportan alivio total de un dolor específico. Un ejemplo más obvio lo constituye la relación entre la dosis y la presencia de una reacción tóxica determinada en un grupo de individuos que recibieron un medicamento.

En ambos casos, para explorar esta relación es necesario disponer de un buen número de unidades biológicas y conocer cuáles y cuántas de ellas respondieron o no a una dosis determinada. De lo anterior, se puede entender que la dosis-respuesta cuantales es una expresión de la *frecuencia* con la cual una dosis de un fármaco produ-

ce una respuesta; mientras que la dosis-respuesta gradual es una expresión de la *intensidad* de una respuesta.

Por otro lado, a pesar de pertenecer a la misma especie y sexo, o ser descendientes de los mismos progenitores, los organismos superiores manifiestan múltiples diferencias que los convierten en seres únicos. Por ello, los gustos, apariencias, conducta y las respuestas a la administración de medicamentos varían de un individuo a otro y se ha demostrado la existencia de grandes diferencias en la susceptibilidad a los fármacos entre los animales de diferentes especies y aun entre los miembros de una misma especie; asimismo, el grado de susceptibilidad a un fármaco se distribuye en la población como otros caracteres biológicos, de manera que la sensibilidad individual varía alrededor de una media, en forma tal que si esta variación se analiza gráficamente se obtiene un histograma. En su forma básica, la curva de dosis-respuesta cuantales toma la forma de una distribución normal o gaussiana, modelo matemático que se aproxima al límite a que llegaría el histograma si el número de sujetos estudiados fuera muy grande y los intervalos de dosis muy pequeños.

Cuando se acumulan los porcentajes de los sujetos que han respondido a cada nivel de dosis, la gráfica se aproxima a la curva en S itálica (curva normal acumulada o integrada). La construcción de una curva de esta naturaleza implica el haber administrado cada una de varias dosis del fármaco en estudio a un grupo de sujetos y el haber establecido el porcentaje de éstos que reacciona con el efecto buscado. Estos porcentajes se usan para determinar puntos en una gráfica en la que las ordenadas representan la frecuencia de una respuesta y las abscisas la dosis administrada. El lugar de los puntos resulta en una curva en S itálica, la que relaciona el porcentaje de individuos que mostraron un efecto espe-

cífico con cada una de las dosis administradas. Frecuentemente estas curvas muestran un trazo definido en un extremo de la curva, habitualmente el superior. Este trazo puede corregirse con una transformación matemática apropiada de la dosis; la más frecuentemente usada es la transformación logarítmica, en la cual la dosis simplemente se convierte en el logaritmo de la dosis; esto mejora sustancialmente la forma y la simetría de las curvas.

Las curvas normales integradas son generalmente lineales en la parte central, comprendiendo de 16 a 84% de la respuesta; sin embargo, sus extremos no son habitualmente lineales y, de hecho, sólo se aproximan asintóticamente a los límites de la respuesta superior e inferior.

Para hacer que las curvas de dosis respuesta cuánticas sean lineales, los datos se trazan en una gráfica en la que en las ordenadas se expresan simplemente en múltiplos de la desviación tipo, que se llaman desviaciones equivalentes normales. Este sistema fue ulteriormente modificado con la eliminación de los signos positivo y negativo con la fórmula de agregar cinco a cada desviación. A esta unidad de respuesta se le llama *probita* o *probit* y existen tablas que facilitan la conversión de porcentajes a probits (ver *Apéndice*). Todas estas transformaciones facilitan los cálculos estadísticos.

La curva cuantal nos permite conocer la dosis mínima necesaria (umbral) para producir un efecto determinado en una muestra de una población de unidades biológicas. En el mismo sistema, la mediana de la curva es la dosis con la cual el 50% de la población manifiesta un efecto específico y el 50% no presenta tal efecto. Por ello, el término de dosis efectiva media (DE_{50}), o de dosis tóxica media (DT_{50}), se emplea para expresar la cantidad mínima necesaria de un fármaco para provocar un efecto farmacológico determinado en el 50% de la población. Considerando la diversidad de efectos farmacológicos, es claro que para cada medicamento pueden establecerse varias DE_{50} , diferentes DT_{50} y la dosis letal media (DL_{50}).

Como ya se mencionó, la administración de un fármaco a diferentes sujetos puede inducir efectos desiguales, tanto en intensidad como en naturaleza. De hecho, la magnitud de la respuesta farmacológica depende de la susceptibilidad individual y de diversos factores como raza, edad, sexo, etcétera, y de las variaciones fisiológicas continuas que se presentan en un mismo individuo. Al respecto, se sabe que los sistemas y funciones orgánicas de una gran variedad de especies biológicas, incluido el hombre, oscilan rítmicamente en función del tiempo. La temperatura corporal, la presión arterial, la

atención, el estado de ánimo, la liberación de hormonas, la formación y eliminación de productos metabólicos, etcétera, lejos de ser constantes, experimentan variaciones regulares, rítmicas, que cumplen un papel fisiológico determinado en el organismo; esta oscilación rítmica es una propiedad fundamental de los seres vivos, que se observa en todos los niveles de organización biológica, desde los sistemas enzimáticos hasta el organismo íntegro y aún en la conducta social.

Se ha identificado una gran variedad de ritmos en diversas especies, los cuales difieren importantemente en cuanto a su frecuencia, que puede variar desde fracciones de minuto a días, semanas, meses y, hasta, años. La frecuencia más conocida es la circádica o circadiana, que implica variaciones regulares en el curso de las 24 horas. El ciclo sueño-vigilia y la liberación de algunas hormonas son ejemplo de variaciones circádicas. Inicialmente se pensó que los ritmos biológicos constituían un simple reflejo de algún evento geofísico externo, como la salida y puesta del sol; ahora se acepta que los ritmos biológicos son endógenos e innatos; es decir, dependientes sólo de mecanismos troquelados en la materia viva.

Si los sistemas biológicos están cambiando rítmicamente, se puede deducir que el organismo es una entidad bioquímicamente distinta en las diferentes fases de un determinado ciclo. Por lo tanto, no es sorprendente que si un organismo es sujeto a la influencia de un estímulo, concretamente de un fármaco, durante una fase del ritmo la respuesta sea distinta de aquella que produce el mismo estímulo durante otra fase. Fueron Reinberg y Halberg en 1971 los primeros en demostrar que el efecto de un buen número de sustancias químicas dependía claramente de la fase del ritmo circádico durante la cual se administraba el fármaco.

Por otro lado, las diferencias en la magnitud de la respuesta a un fármaco pueden tener dos variantes; las respuestas obtenidas con dosis que en la mayoría de los casos son insuficientes, y las respuestas que se obtienen sólo con dosis que en la mayoría de los casos resultan excesivas. De esta manera, se habla de sujetos hipersusceptibles y sujetos hiposusceptibles.

A nivel experimental es posible cuantificar las variaciones de las dosis que producen efectos en sujetos específicos. Para la respuesta gradual se hace a partir de la medición de la magnitud del efecto. Para respuestas "todo o nada" o cuantales, se hace a partir del número de casos. Los ejemplos de esta sesión se refieren a respuestas cuantales, entre otros motivos porque el Índice terapéutico, que se refiere a número de casos, y a las respuestas tóxica y letal, son del tipo cuantal.

Como ya se mencionó, la dosis de cualquier fármaco que produce efecto en el 50% de los individuos que la reciben se conoce como dosis efectiva 50 (DE_{50}) y la dosis que mata al 50% de los individuos se denomina letal media (DL_{50}) que, por razones éticas, sólo puede ser estudiada en animales de laboratorio. Estos parámetros pueden cambiar dependiendo de condiciones individuales y también puede estar influida por la hora del día, entre otros factores.

Por lo tanto, el resultado de administrar la misma dosis de un fármaco a los animales de un grupo experimental puede dar lugar a que sólo algunos de ellos presenten efectos, mientras que otros no (respuesta todo o nada), dependiendo de diferentes condiciones que pueden ser controladas experimentalmente para su estudio.

Cuando se conocen la DL_{50} y la pendiente de la curva dosis-respuesta (S), se puede definir un modelo matemático a través de una función, de la cual se pueden obtener diferentes DL, como DL_{10} , DL_{90} , etcétera, y, por lo tanto, hacer comparaciones de estos parámetros para obtener índices de utilidad práctica, como el índice terapéutico o margen de seguridad. La principal ventaja de un modelo matemático es la posibilidad de predecir resultados. El programa computarizado DE_{50} es un ejemplo de esta aplicación.

Un parámetro es una variable cuyo valor no se puede obtener por medición directa; es decir, se obtiene mediante cálculo o se le asigna un valor arbitrario. Por ejemplo, se puede medir el tiempo y la distancia y con estas variables se obtiene por división distancia/tiempo el parámetro velocidad. La DL_{50} y la función pendiente (S) son parámetros.

Objetivos de la sesión

- Diseñar experimentos para obtener el parámetro DL_{50} con sus límites de confianza, su representación gráfica e interpretación
- Describir la variación circadiana de la susceptibilidad de los ratones al efecto letal de morfina.
- Describir la variación en la susceptibilidad de distintas cepas de ratones al efecto letal de clindamicina.
- Analizar la variación en la susceptibilidad de los ratones de distinta edad al efecto letal de la difenilhidantoína.

- Investigar las consecuencias de la variabilidad biológica originada por ciclos circádicos sobre la administración de fármacos en humanos, especialmente en los casos de anestésicos generales y analgésicos opioides.

II. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Diseño preliminar

Para obtener el valor de la DL_{50} se recomienda una exploración inicial de las dosis que producen efecto letal en unos diez ratones, a los que se administra la siguiente secuencia de dosis, utilizando dos ratones por dosis:

Tabla 4.1

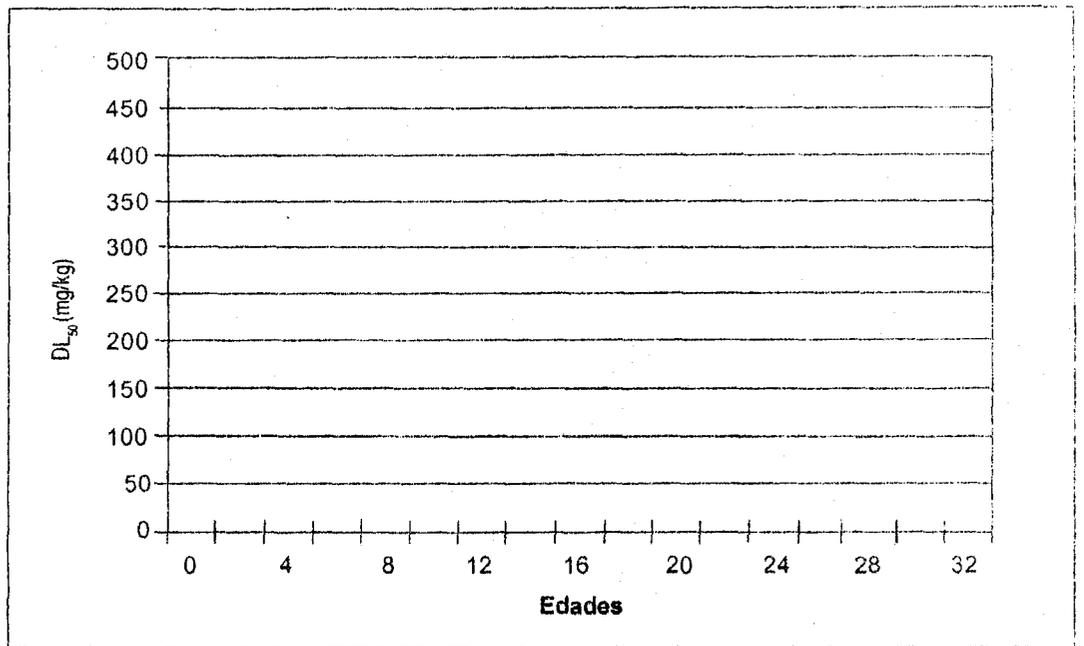
Dosis mg/kg	Nº de ratones	Nº de muertes	% de muertes
10	2	0	0
31.6	2	0	0
100	2	1	50
316	2	2	100
1000	2	2	100

En la tabla anterior se puede ver que la dosis letal media está cercana a 100 mg/kg, por lo cual el diseño del experimento definitivo podría ser:

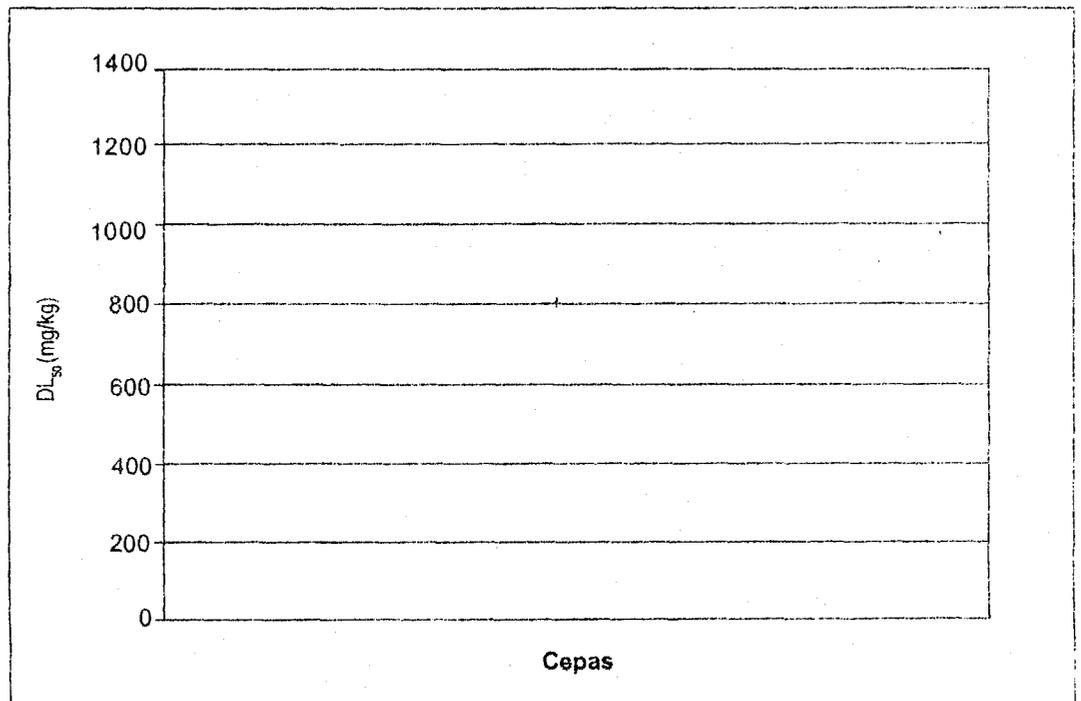
Tabla 4.2

Dosis mg/kg	Nº de ratones	Nº de muertes	% de muertes
10	8		
	8		
	8		
	8		
	8		
	8		
500	8		

El programa requiere especificar únicamente la dosis menor y la mayor.



4.1. Variación de la dosis letal media de la difenilhidantoína.



4.2. Variación de la dosis letal media de la clindamicina en función de la cepa.

Analice los resultados obtenidos y señale cuál es la influencia de la cepa del ratón sobre la DL_{50} de la clindamicina.

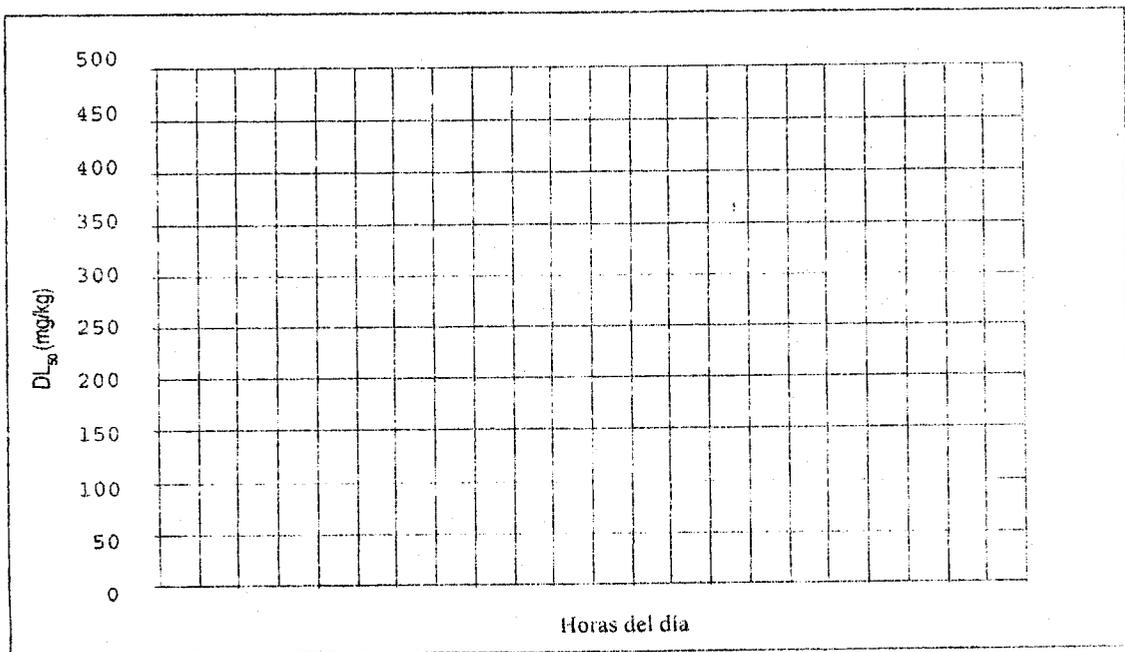
¿Cuáles son las implicaciones clínicas de este fenómeno?

3. Diseñe y realice un estudio experimental para medir la variación circádica de la DL_{50} de la morfina en ratones. Represente sus resultados en una gráfica y

señale las dosis extremas y la hora en que ocurren (véase fig. 4.3)

Analice los resultados obtenidos y señale cuál es la influencia de la hora del día sobre la DL_{50} de la morfina.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas de este fenómeno?



4.3. Variación temporal de la dosis letal media de la morfina.

e) Ejercicios adicionales

- Buscar en MEDLINE reportes sobre la variación circádica del efecto analgésico de los opioides. Seleccionar 2.
- Buscar en MEDLINE reportes sobre la variación circádica de la dosis efectiva de anestésicos generales. Seleccionar 2.
- Buscar en MEDLINE reportes sobre la variación de las dosis efectivas de la teofilina en humanos de diferentes edades. Seleccionar 2.
- Buscar en MEDLINE reportes sobre la variación de las dosis efectivas de acetaminofén en los dos sexos. Seleccionar 2.
- Comente la importancia de la variabilidad biológica:
 1. En el diseño de experimentos farmacológicos.
 2. En los esquemas de dosificación para humanos.
 3. Entregue este ejercicio al profesor del grupo.

III. LECTURAS RECOMENDADAS

1. Levine RR. Pharmacology: Drug actions and reactions. 4a. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.
2. Tallarida RJ. Drug synergism and dose-effect data analysis. U.S.: Chapman & Hall CRC; 2000.
3. Goldstein A. Bioestatics: an introductory text. Nueva York. The McMillan; 1964.
4. DiPalma JR. Drill. Farmacología médica. México: La Prensa Médica Mexicana; 1970.
5. Rodríguez R, Luján M, Vargas-Ortega E. Cronofarmacología. Variación circanual en la sensibilidad del ileo de cobayo a la naloxona. En: Avances en el mecanismo de acción de fármacos. CM Contreras, C Cortinas de Nava, LA Barragán (eds.). Barcelona, México: Masson; 1984. p. 67-74.
6. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1992; 32:51-66.

MARGEN DE SEGURIDAD

Determinación de la susceptibilidad a los efectos sedante, hipnótico y letal del pentobarbital

*José Luis Figueroa-Hernández, Consuelo Izazola Conde,
Martha Medina Jiménez y Rodolfo Rodríguez Carranza*

I. INTRODUCCIÓN

Como se mencionó en la sesión anterior, la curva cuantal nos permite conocer la dosis mínima necesaria (umbral) para producir un efecto determinado en una muestra de unidades biológicas tomadas de una población. En el mismo sistema, la mediana de la curva es la dosis con la cual el 50% de la población manifiesta un efecto específico y el 50% no presenta tal efecto. Por ello, el término de dosis efectiva media (DE_{50}), o de dosis tóxica media (DT_{50}), se emplea para expresar la cantidad mínima necesaria de un fármaco para provocar un efecto farmacológico determinado en el 50% de la población. Considerando la diversidad de efectos farmacológicos, es claro que para cada medicamento pueden establecerse varias DE_{50} , diferentes DT_{50} y la dosis letal media (DL_{50}).

Por otro lado, es deseable que se tenga información sobre la seguridad relativa de los fármacos que se emplean en la terapéutica y que el clínico conozca los fundamentos que permiten juzgar estos aspectos. Un índice valioso es el llamado margen de seguridad (índice terapéutico en el ser humano), que se obtiene experimentalmente al determinar y comparar las dosis que inducen un efecto farmacológico útil (analgesia, hipotensión), con las dosis que producen efectos indeseables o tóxicos (diarrea, vómito, incoordinación muscular) e incluso la muerte. A nivel clínico, la seguridad relativa de un medicamento depende del grado de separación entre las dosis que producen un efecto deseable y las dosis que producen reacciones adversas. Cabe recordar en este momento que la mayoría de los medicamentos, además de sus efectos útiles (terapéuticos), producen, en ciertas dosis, efectos no deseables (adversos) y que ningún fármaco está exento de producir efectos tóxicos.

Así, el margen de seguridad de un fármaco es una determinación aproximada de su seguridad relativa expresada como la razón (o relación) de la dosis letal, o la dosis tóxica, a la dosis efectiva. Mientras mayor sea esta razón (más alejada de la unidad) mayor será la seguridad relativa.

Por otro lado, no es suficiente establecer el margen de seguridad en términos de dosis letal y dosis efectiva. Es necesario precisar en que parte de la curva de dosis-respuesta cuántica se encuentran esas dosis. Lo más frecuente es que el margen de seguridad esté basado en las estimaciones de la DE_{50} y la DL_{50} de un determinado fármaco, pero el uso de esas estimaciones tiene ciertas desventajas, no dice nada acerca de la pendiente de la curva de dosis-respuesta para los efectos estudiados.

Si las pendientes de las partes lineales de las dos curvas son iguales, la razón de la dosis letal a la dosis terapéutica será la misma en cualquier nivel de respuesta y las dosis medianas serán las dosis más eficientes que se puedan usar. Si el índice terapéutico es derivado de dos curvas de dosis-respuesta no paralelas, la magnitud de la razón depende del nivel seleccionado. En este caso, el índice terapéutico es engañoso y potencialmente peligroso, en especial a nivel clínico. Por ello, el procedimiento que se utiliza para superar esa situación es calcular la DE_{95} y la DT_5 , o alguna otra combinación de DE y DT (DE_{95} y DT_5) para determinar el índice terapéutico. En la práctica médica, donde se busca alcanzar un efecto benéfico en el 100% de los pacientes y un efecto tóxico mínimo, o ningún efecto tóxico, esta estimación del índice terapéutico es de gran significado. Ya que 100% y 0% de respuesta no son conseguibles con la mayoría de los fármacos, habitualmente se selecciona un nivel más bajo del efecto cuántico, como la DE_{95} o la DE_{95} para el efecto farmacológico deseado, y la DT_5 o la DT_5 para el efecto indeseable. Por ejemplo, DT_5/DE_{95} o DT_5/DE_{95} .

En resumen, las curvas de dosis-respuesta cuantales permiten una estimación precisa de la susceptibilidad de una población a un determinado fármaco. Así, es posible conocer el IT_{50} o MS_{50} (DT_{50}/DE_{50}) y otros márgenes de seguridad (DT_5/DE_{95} , DT_1/DE_{99}) diferentes al convencional y que tienen mayor significado clínico.

En esta sesión se revisan todos estos conceptos y se utiliza el pentobarbital como ejemplo. Cabe recordar que el pentobarbital es un barbitúrico con efecto depresor sobre el sistema nervioso central y la magnitud de su efecto es función de la dosis administrada.

a) Objetivos de la práctica

1. Establecer la relación dosis-respuesta a los efectos sedante, hipnótico y letal del pentobarbital en ratones.
3. Determinar la DE_{50} para los efectos sedante e hipnótico y la DL_{50} en esta especie.
4. Calcular los MS_{50} para los efectos sedante e hipnótico en esta especie:

$$(MS_{50} = DL_{50} / DE_{50 \text{ sedación}}; MS_{50} = DL_{50} / DE_{50 \text{ hipnosis}}; MS_{50} = DT_{50 \text{ hipnosis}} / DE_{50 \text{ sedación}}).$$

III. RESULTADOS

Cuadro 5.1 Resultados con pentobarbital

Ratón Num.	Peso (g)	Dosis mg/kg ip	Efectos		
			S	H	M
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

ip: Intraperitoneal; H: Hipnosis; S: Sedación; M: Muerte

II. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Programa computarizado

- i. Ingrese al programa margen de seguridad (MS_{50}) y desarrolle el ejercicio de acuerdo a su criterio y a las indicaciones que aparecen en la pantalla.
- ii. Los ejercicios deben guardar relación con los objetivos de esta sesión.
- iii. Tome nota de los resultados y anótelos en las tablas correspondientes.
- iv. Construya la figura que le permitirá calcular las DE_s , las DT_s y los MS.
- v. Con fundamento en los antecedentes descritos, en la información disponible sobre los distintos elementos del tema y considerando las hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio, analice críticamente los resultados obtenidos. Discuta las razones por las cuales sus resultados confirmaron los datos disponibles sobre el tema o mostraron diferencias. Finalmente, derive conclusiones de este estudio, buscando su relación con los objetivos del ejercicio.

Finalmente, entregue al profesor las tablas, la figura construida y la discusión de sus resultados.

NO. 2903
OPDM

Cuadro 5.2 Resultados con pentobarbital

Dosis	Logaritmo de la dosis	No. animales con efecto/No. animales probados (%)		
		S (%)	H (%)	M (%)

IV. LECTURAS RECOMENDADAS

1. Levine RR. Pharmacology: Drug actions and reactions. 4a ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.
2. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. Hardman JG, Limbird LE (eds.); 1996; 361-96.

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS. Sinergismo y antagonismo

Alfonso E. Campos Sepúlveda, Miguel Luján Estrada y Enrique López y Martínez

I. INTRODUCCIÓN

El efecto farmacológico es la consecuencia de la interacción de moléculas de medicamentos con los sistemas y mecanismos biológicos en diversos niveles de su organización, de tal manera que la latencia, intensidad y duración del efecto de un fármaco dependen, en gran medida, de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y farmacodinámicos.

Para lograr el efecto farmacológico se requieren concentraciones mínimas eficaces en el sitio celular donde el fármaco va a ejercer el efecto deseado y concentraciones más altas producen un efecto más marcado que puede llegar, incluso, al efecto tóxico.^{1,2} Otro aspecto relacionado con lo anterior, y que es necesario conocer por que modifica la magnitud del efecto farmacológico, es la *interacción de fármacos*, que se define como la consecuencia sobre el efecto farmacológico de una sustancia química por la administración simultánea o concomitante de otra. En términos generales, se puede señalar que la interacción farmacológica puede dar lugar a un incremento del efecto farmacológico de un medicamento por la acción de otro, fenómeno que se conoce como *sinergismo* y que puede ser de sumación o de potenciación; o bien que la consecuencia de la interacción sea una disminución o anulación del efecto de un medicamento por la presencia de otro en el organismo, fenómeno conocido como *antagonismo*.^{3,4} Cabe señalar que la interacción no sólo ocurre entre los fármacos, sino que también se puede presentar entre un medicamento y algún componente de los alimentos o del medio ambiente.

Los mecanismos involucrados en la interacción farmacológica pueden ser de tipo *farmacocinético*, si en él están implicados los procesos de: absorción, distribución,

biotransformación o excreción, y de tipo *farmacodinámico*, si el mecanismo de la interacción está relacionado con los sitios receptores. También existe la interacción de tipo *químico*, que resulta de la unión química entre los medicamentos interactuantes y de tipo *fisiológico*, cuando la consecuencia final es el resultado de los efectos que cada medicamento ejerce sobre diferentes sistemas fisiológicos.²⁻⁴ En todos los casos, independientemente del mecanismo implicado, la consecuencia puede ser sinérgica o antagónica. Un ejemplo que ilustra una interacción de tipo químico, ligada a la absorción, se manifiesta cuando se administran tetraciclinas por vía oral en pacientes que consumen simultáneamente antiácidos a base de hidróxidos de aluminio o magnesio; en estas condiciones se impide el efecto del antibiótico por la formación de complejos que se precipitan en el intestino y evitan la absorción del antimicrobiano.

La interacción ligada a la distribución señala que un medicamento puede competir por otro por los sitios de unión de las proteínas del plasma o a las tisulares, lo que da lugar a la modificación en la relación fármaco unido a proteína y fármaco libre, como ocurre cuando se administran simultáneamente anticoagulantes orales como la warfarina y algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

La interacción relacionada con la biotransformación indica que ésta depende de la capacidad que tienen algunos fármacos de inducir o de inhibir enzimas que intervienen en el metabolismo de fármacos, por su importancia destaca la interacción ligada a la inhibición o estimulación de algunas de las formas de la superfamilia de Citocromo P450, particularmente del CYP3A4, sistema enzimático que participa en la biotransformación de más de 50% de los medicamentos y xenobióticos; al respecto se puede mencionar que la rifampicina, un quimioterápico, o el fenobarbital, un barbitúrico de utilidad como

antiepiléptico son eficaces inductores enzimáticos, que pueden acortar el tiempo de vida media de otros medicamentos dando como consecuencia una disminución de la duración e intensidad del efecto farmacológico; en contraste, otros medicamentos son inhibidores enzimáticos; así, la cimetidina o el ketoconazol pueden prolongar el tiempo de vida media de otros medicamentos que normalmente son biotransformados por el sistema enzimático que ha sido inhibido por el antihistamínico o el antimicótico. En cuanto a la excreción, en términos generales, se puede señalar que la mayoría de los medicamentos son ácidos o bases débiles y, por lo tanto, la depuración renal dependerá en gran medida del pH urinario de tal manera que, deliberadamente, se puede modificar con un fármaco el pH de la orina y acelerar o retardar la eliminación renal de otro; también se puede interferir con los mecanismos de secreción activa de un medicamento por la administración de otro, como ocurre con la penicilina y el probenecid.

Por otra parte, como ya se señaló, la interacción de tipo farmacodinámico, se refiere al tipo de interacción en la cual dos fármacos ocupan el mismo tipo de receptor y cuya consecuencia puede ser un efecto sinérgico o un antagonismo. Habitualmente, en el caso de un efecto antagonístico mediado por receptores, éste puede ser de tipo competitivo y de tipo no competitivo.¹⁻³

Se puede señalar que las posibilidades de interacción medicamentosa son muy abundantes y que es poco práctico tratar de numerarlas; sin embargo, es importante destacar que numerosas interacciones, desde el punto de vista del impacto clínico, han sido plenamente documentadas en la especie humana, lo que ha permitido clasificarlas en: altamente previsibles, para aquellas que ocurren en todos los pacientes que reciben la combinación de dos o más medicamentos; previsibles, las que ocurren en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; no previsibles, cuando la interacción ocurre sólo en algunos de los pacientes que reciben la combinación; y finalmente, las no establecidas pero que potencialmente pueden ocurrir.^{3,4} Independientemente de las condiciones en que ocurran, el médico debe conocer los mecanismos por los cuales se producen, lo que le permite estar en condiciones de identificar cuando las manifestaciones de enfermedad o fracaso de la farmacoterapia pueden estar ligadas a una interacción, y así tomar la decisión más pertinente en cuanto a la posibilidad de continuar o no un tratamiento, o de realizar ajustes de dosis de él o los medicamentos, o para aprovechar una interacción farmacológica, como sería el caso del uso simultáneo del trimetoprim con sulfametoxazol.

Además, la importancia que reviste el conocer las interacciones farmacológicas radica en el hecho de que frecuentemente en la práctica clínica los pacientes pueden requerir de la administración simultánea de más de un medicamento, ya sea por la coexistencia de varios padecimientos, para el tratamiento sintomático de los padecimientos, o bien por causas totalmente injustificadas, como sería la fácil disponibilidad de numerosos medicamentos que propician la automedicación, la disponibilidad de numerosas presentaciones con varios principios activos, así como a la falta de información farmacológica, y de una actitud científica que oriente al médico a tomar decisiones terapéuticas razonadas.

Por otro lado, desde el punto de vista experimental, las interacciones farmacológicas se pueden estudiar bajo diferentes condiciones, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*; como es de suponer, los modelos *in vivo* están sujetos a un mayor número de variables, lo que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos. Con los modelos *in vitro* es posible controlar diversas variables como pH, temperatura, oxigenación, requerimientos de nutrientes, concentración de él o los fármacos, etcétera, además de que en estas preparaciones se evitan los procesos cinéticos de absorción y, parcialmente, los de distribución y biotransformación. En estas condiciones la respuesta que se obtiene es consecuencia directa de la ocupación de los receptores por los fármacos en estudio.

Con fundamento en lo anterior, el propósito de la presente sesión es demostrar dos tipos de interacción farmacológica, sinergismo y antagonismo, utilizando un modelo de simulación por computadora de la preparación experimental del ileon aislado de cobayo.

a) Objetivos

1. Realizar una curva dosis-respuesta (CDR) a la acetilcolina en esta preparación.
2. Realizar otras CDR a la acetilcolina en presencia de sustancia "A" o "B" a varias concentraciones molares.

II. DESARROLLO DEL EJERCICIO

- Del menú de opciones, seleccione: *Interacción de fármacos*.
- Aparece en la pantalla un cuadro que le refiere varias alternativas:
- Seleccione: registrarse.

- Seleccione: laboratorio.
- A partir de ese momento, atienda las indicaciones de la pantalla y proceda a realizar sus experimentos. No olvide cumplir con los objetivos de la práctica.
- Continúe con lo que indica su *Manual*.

3. Aplique el análisis estadístico apropiado para estimar en términos cuantitativos la magnitud del desplazamiento de las curvas dosis-respuesta a la acetilcolina en presencia de las sustancias "A" o "B", con respecto a la curva dosis-respuesta de la acetilcolina sola.
4. Calcular el pA_2 :
5. Calcule la CE_{50} de la acetilcolina sola y en presencia de las diferentes concentraciones del fármaco "A" y "B".
6. Infiera qué tipo de interacción se produjo entre la acetilcolina y el fármaco "A" y "B", respectivamente.
7. Señale brevemente cuáles son las implicaciones clínicas de las interacciones farmacológicas.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Anote los resultados obtenidos en las tablas correspondientes.
2. Construya una gráfica, ubicando en la abscisa las concentraciones molares de la acetilcolina sola y en presencia del fármaco "A" y "B", y en las ordenadas la respuesta obtenida, expresada en g de tensión.

Tabla 13.1. Resultados

Acetilcolina [M]	log	Respuesta en g de tensión	
		Fármaco "A"	Fármaco "B"

Tabla 13.2. Resultados del grupo

Acetilcolina [M]	log	Promedio	Respuesta en g de tensión	
			Fármaco "A"	Fármaco "B"

V. REFERENCIAS

1. Pratt, WB, Taylor P. Principles of Drug Action. 3rd ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1990.
2. Hardman JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW and Gilman AG. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1995.
3. Katzung BC. Farmacología básica y clínica. 7a ed. México: Editorial El Manual Moderno; 1999.
4. Smith CM, y Reynard AM. Farmacología. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.
5. Rodríguez Carranza R y col. Vademécum Académico de Medicamentos. 3a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
6. Guengerich FP. Effects of nutritive factors on metabolic processes involving bioactivation and detoxication of chemicals. *Ann Rev Nut* 1984; 4:207-231.
7. Roe DA. Nutrient and Drug Interactions. *Nut Rev* 1984; 42(4): 141-154.
8. Anderson EA, Coney AH, Kappas A. Nutrition Influences on Chemical Bio-transformation in Humans. *Nut Rev* 1982; 40(6): 161-171.
9. Pantuck EJ, Pantuck CB, Kappas A, Conney AH, Anderson K. Pharmacokinetics and Drug Disposition. Effects of protein and carbohydrate content of diet on drug conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 254-258.
10. Staff of the Department of Pharmacology. University of Edinburgh, Pharmacological experiments on isolated preparations. Edinburgh: Livingstone Ltd; 1979.
11. Tallarida RJ. Drug synergism and dose-effect data analysis. U.S. Chapman & Hall/CRC, 2000.

ADRENÉRGICOS Y ANTIADRENÉRGICOS

Enrique López y Martínez y Horacio Vidrio López

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos decenios del siglo XIX, Langley y Ehrlich propusieron una hipótesis para explicar la acción de algunos fármacos. Postularon que existen sitios sensibles o receptores específicos con los cuales interactúan los fármacos para producir sus efectos. En 1948, Ahlquist dedujo que las acciones de la adrenalina y de otros compuestos parecidos en diversos tejidos aislados se deben a la estimulación de dos tipos de receptores a los cuales denominó α y β . Desde entonces, se ha comprobado la existencia de numerosos tipos y subtipos de receptores sobre los cuales actúan los diversos ligandos endógenos conocidos.

El descubrimiento de estos receptores ha sido posible mediante la aplicación conjunta de técnicas de biología molecular, que permiten el conocimiento de la estructura de los receptores y su eventual clonación, de técnicas bioquímicas para identificar los procesos de transducción de señales iniciadas por su activación, y de técnicas farmacológicas para determinar las consecuencias funcionales de su activación o bloqueo. Para esto último es necesario contar con modelos experimentales capaces de generar respuestas fisiológicas cuantificables mediadas por agonistas específicos susceptibles de ser inhibidas por antagonistas igualmente específicos. El uso de agonistas y antagonistas cada vez más selectivos para un subtipo particular de receptor, ha sido de capital importancia en su caracterización farmacológica.

Esta práctica ilustra los efectos producidos por la activación de receptores adrenérgicos que se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema cardiovascular del animal íntegro. Se utilizan los cambios de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que resultan de esta activación, como indicadores de las interacciones entre

fármacos agonistas y receptores α y β . Para obtener respuestas cardiovasculares que ilustren con claridad las consecuencias de la activación de estos receptores, es indispensable evitar la influencia refleja del sistema nervioso autónomo sobre los parámetros estudiados, lo cual se logra mediante la sección bilateral de los nervios vagos, de los nervios del seno carotídeo y de los nervios depresores aórticos. Mediante estas maniobras se suprime la función de los barorreceptores, elementos principales en el control reflejo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

El modelo experimental computarizado que aparece en esta práctica imita el comportamiento del sistema cardiovascular del perro anestesiado con pentobarbital y libre de reflejos, ante la estimulación adrenérgica con diversos fármacos agonistas. Reproduce además las interacciones farmacológicas inducidas por la administración de agentes antagonistas. El modelo se construyó con datos obtenidos en experimentos reales, cuyos resultados fueron analizados estadísticamente para obtener las variables que definen el comportamiento farmacodinámico, farmacocinético y aleatorio de las respuestas, lo cual ha permitido su reproducción matemática en el programa ADREN II.

En este ejercicio, el análisis cuidadoso de las respuestas obtenidas permitirá deducir algunos hechos relacionados con el mecanismo de acción, los sistemas de inactivación, la afectación de parámetros cardiovasculares distintos a la presión arterial y la frecuencia cardíaca, etcétera. Algunas de las características de las respuestas que pueden analizarse son:

- a) Signo. Hipertensión o hipotensión (o ambas); taquicardia o bradicardia.
- b) Duración.

- c) Composición. Hipertensión con taquicardia; hipertensión sin cambio de frecuencia cardíaca, hipotensión con taquicardia.
- d) Aumento de la presión diferencial (sistólica menos diastólica), sugerente de aumento de la fuerza contráctil del corazón.
- e) Aparición de irregularidades en los trazos de presión arterial, sugerentes de arritmias cardíacas.

El hecho de que en esta práctica los alumnos puedan diseñar, realizar o modificar sus propios experimentos en una misma sesión abre nuevas oportunidades en su formación académica: aprender haciendo y obtener experimentando. Estas opciones son formas fundamentales de generar el conocimiento, aunque difícilmente son posibles en una situación experimental real.

II. PRIMERA PARTE

a) Objetivos

1. Se observarán los cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca inducidos con fármacos adrenérgicos (2 ó 3 dosis).
2. Se anotarán los resultados y se copiarán las respuestas en las páginas correspondientes.
3. Se analizarán y discutirán los resultados gráficos para que los alumnos puedan:
 - a) Deducir la presencia de dos tipos de receptores.
 - b) Proponer hipótesis sobre las propiedades de agonistas α o β de los fármacos analizados.

Adrenalina, noradrenalina, metoxamina, isoprenalina

- Pruebe cada fármaco a las dosis indicadas en las tablas correspondientes.
- Para cuantificar la respuesta a cada dosis, espere a que ocurran los cambios máximos en los registros, detenga el programa con el botón *Detener* y anote en la tabla los valores de la basal y del cambio. Observe las modificaciones en la presión diferencial, así como la presencia de arritmias, y copie la gráfica de la respuesta en la página correspondiente.
- Use los botones *Continuar* para proseguir con los registros, *Eliminar* para suprimir los efectos residuales del fármaco, y *Borrar* para suprimir el registro y reiniciarlo en una nueva pantalla.

Tabla 14.1. Efecto de la adrenalina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Dosis total (μg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardíaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
1				
8				
64				

Tabla 14.2. Efecto de la noradrenalina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Dosis total (μg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardíaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
1				
8				
40				

Tabla 14.3. Efecto de la metoxamina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

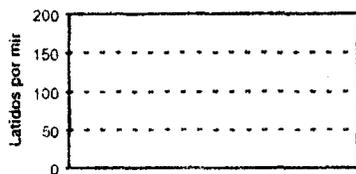
Dosis total (mg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardíaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
4				
8				

Tabla 14.4. Efecto de la isoprenalina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

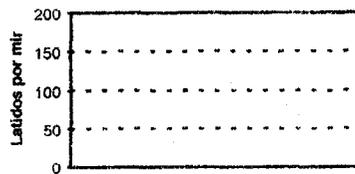
Dosis total (μg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardíaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
0.1				
10				

RESULTADOS

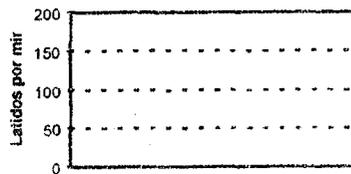
Efecto de la adrenalina sobre la frecuencia cardiaca:



Adrenalina 1 μ g

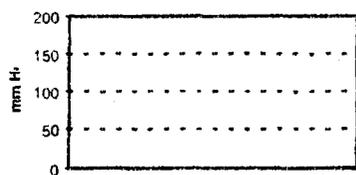


Adrenalina 8 μ g

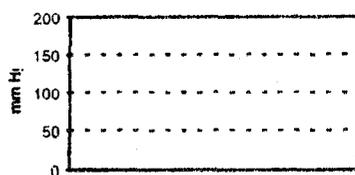


Adrenalina 64 μ g

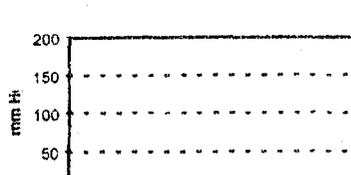
Efecto de la adrenalina sobre la presión arterial:



Adrenalina 1 μ g

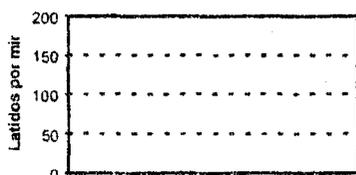


Adrenalina 8 μ g

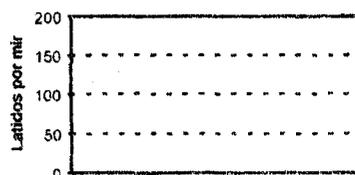


Adrenalina 64 μ g

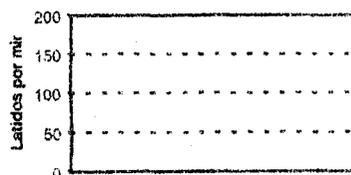
Efecto de la noradrenalina sobre la frecuencia cardiaca:



Noradrenalina 1 μ g

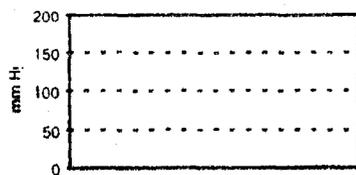


Noradrenalina 8 μ g

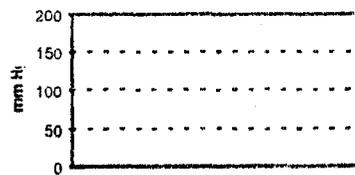


Noradrenalina 40 μ g

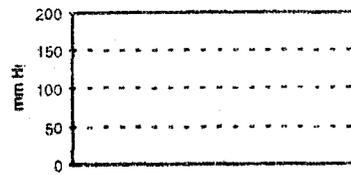
Efecto de la noradrenalina sobre la presión arterial:



Noradrenalina 1 μ g

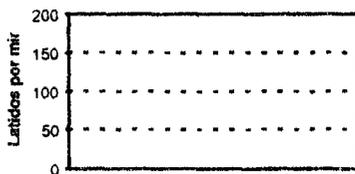


Noradrenalina 8 μ g

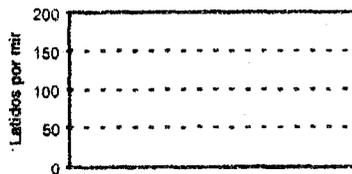


Noradrenalina 40 μ g

Efecto de la metoxamina sobre la frecuencia cardiaca:

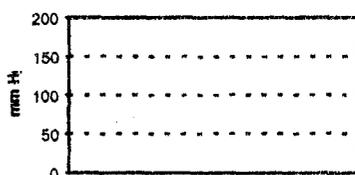


Metoxamina 4 mg

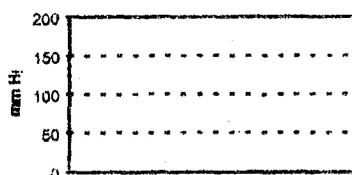


Metoxamina 8 mg

Efecto de la metoxamina sobre la presión arterial:

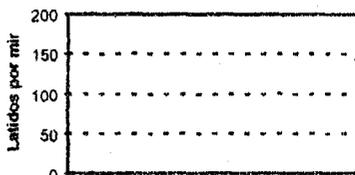


Metoxamina 4 mg

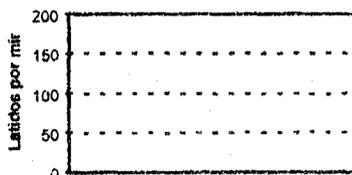


Metoxamina 8 mg

Efecto de la isoprenalina sobre la frecuencia cardiaca:

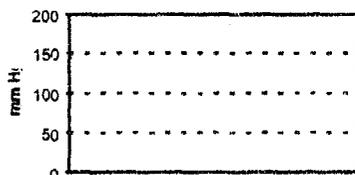


Isoprenalina 0.1 µg

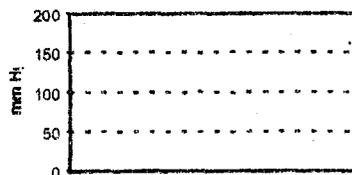


Isoprenalina 10 µg

Efecto de la isoprenalina sobre la presión arterial:



Isoprenalina 0.1 µg



Isoprenalina 10 µg

Con base en sus resultados:

1. Indique cuáles son las respuestas que se originan con la estimulación de cada uno de los siguientes receptores:

α : _____

β : _____

2. ¿Cuáles fármacos parecen estimular ambos receptores?:

3. Discuta los motivos que sugieren que son dos receptores diferentes los que intervienen en estas respuestas. Escriba los conceptos fundamentales:

4. Los principales efectos de los fármacos adrenérgicos son los siguientes:

Deduzca el carácter α y β de los fármacos utilizados, y anótelos en la tabla 14.5, utilizando de + a++++ con el objeto de cuantificar su capacidad relativa para activar los receptores correspondientes.

Tabla 14.5

Fármaco	Receptores	
	α	β
Adrenalina		
Noradrenalina		
Metoxamina		
Isoprenalina		

III. SEGUNDA PARTE

a) Objetivos

1. Se observarán los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducidos con 2 ó 3 dosis de fármacos bloqueadores.
2. Se anotarán los resultados y se copiarán las respuestas en las páginas correspondientes.
3. Se analizarán y discutirán los resultados gráficos de la prazosina y del propranolol.

Prazosina (bloqueador α)
y Propranolol (antagonista β)

- Tome en cuenta el peso del perro que indique el programa; calcule las dosis de los fármacos que se señalan en las tablas correspondientes, y adminístrelas. Utilice los botones de control del programa como se ha indicado, recordando que en este caso se trata de fármacos de efectos prolongados, por lo que es indispensable usar el botón *Eliminar* antes de aplicar la segunda de las dosis.
- Los efectos del propranolol son muy variables, ya que dependen de la presión y frecuencia cardíaca basales y de otros factores. Se incluye en este ejercicio, aunque las respuestas no son muy marcadas.
- Con base en estos resultados explique los efectos de la prazosina y del propranolol, teniendo en cuenta que no se administró adrenalina o noradrenalina.

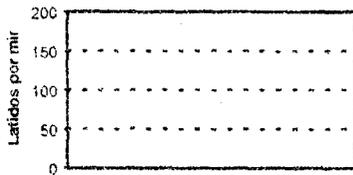
Tabla 14.6. Efecto de la prazosina sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca

Dosis (mg/kg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardiaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
0.1				
0.3				

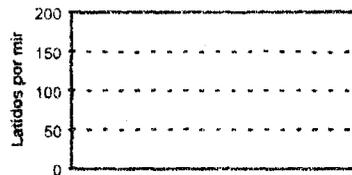
Tabla 14.7. Efecto del propranolol sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca

Dosis (mg/kg)	Presión arterial (mm Hg)		Frecuencia cardiaca (Lat/min)	
	Basal	Cambio	Basal	Cambio
4				
8				

Efecto de la prazosina sobre la frecuencia cardiaca:

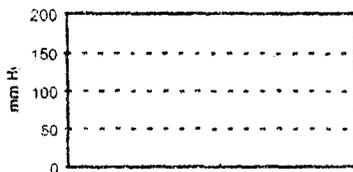


Prazosina 0.1 mg/kg

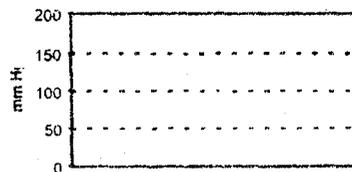


Prazosina 0.3 mg/kg

Efecto de la prazosina sobre la presión arterial:

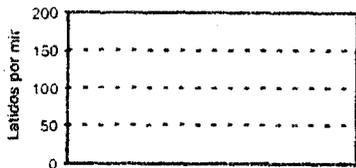


Prazosina 0.1 mg/kg

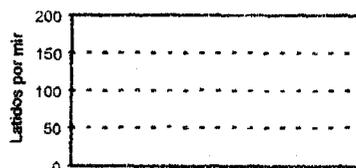


Prazosina 0.3 mg/kg

Efecto del propranolol sobre la frecuencia cardiaca:

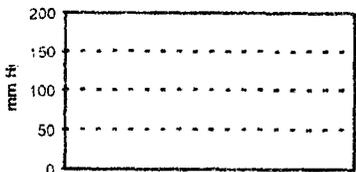


Propranolol 4 mg/kg

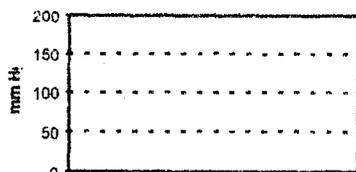


Propranolol 8 mg/kg

Efecto del propranolol sobre la presión arterial:



Propranolol 4 mg/kg



Propranolol 8 mg/kg

- Esta sustancia se administrará siempre en microgramos.
- Explore la dosis adecuada iniciando con una dosis baja y duplicándola en forma secuencial.
- Explore la dosis adecuada iniciando con una dosis baja y duplicándola en forma secuencial.
- Al oprimir la tecla *Salir* para terminar el programa, se revelará la identidad de la sustancia X.
- Se puede caracterizar otra sustancia repitiendo la secuencia descrita.

Finalmente, entregue al profesor del grupo una hoja con las conclusiones más importantes de esta sesión.

VI. REFERENCIAS

1. Ahlquist RP. A study of adrenergic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153:586-600.
2. Beltrán L, López E, Luján M, Rodríguez Carranza R. Programa simulador de los efectos de los fármacos adrenérgicos sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca. IX Congreso Nacional de Farmacología, Tampico, Tamps., marzo de 1985. p.39.
3. Stanaszek WF, Kellerman D, Brogden RN, Romankiewicz JA. Prazosin update. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1983; 25: 339-384.
4. Nies AS, Shand DG. Clinical pharmacology of propranolol. *Circulation* 1975; 52: 6-15.
5. Wilson C, Lincoln C. β -adrenoceptor subtypes in human, rat, guinea pig, and rabbit atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:1216-21.
6. Van Zwieten PA. Antihypertensive drugs interacting with α - and β -adrenoceptors. A review of basic pharmacology. *Drugs* 1988; 35 (Supl 6): 6-19.
7. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo R, Trendelenburg U. Nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994; 46:121-136.

V. CUARTA PARTE (EVALUACIÓN)

a) Objetivos

1. Se procederá a caracterizar la sustancia problema X, llevando a cabo los diseños experimentales necesarios en la computadora.
2. Se hará una comparación del resultado obtenido con el que proporciona el programa.

Nota: recuerde que la caracterización farmacológica de una sustancia consiste en explorar y definir las relaciones con receptores a través de una estrategia experimental basada en interacciones.

b) Marcha de la práctica

- Intente llevar a cabo la caracterización farmacológica de una sustancia desconocida, que puede ser cualquiera de las que han sido utilizadas en esta sesión.
- Solicite al programa la sustancia X, seleccionándola del menú de fármacos.

ave bx 07@hotmail.com
gru

SESIÓN 9

PROTOCOLO Y REPORTE DE INVESTIGACIÓN

Rodolfo Rodríguez Carranza, Laura Moreno Altamirano, Astrid Posadas Andrews, Miguel Luján Estrada y Dolores Ramírez González

I. INTRODUCCIÓN

Toda investigación parte del interés de solucionar o encontrar respuesta a un problema, o del deseo de avanzar el conocimiento sobre algún tema específico. En la medida que el problema esté claramente definido, el estudio a realizar se orientará más fácilmente y con mayor precisión. Por ello, es necesario identificar los antecedentes que conforman y fundamentan el marco teórico, definir claramente el problema a investigar y diseñar los aspectos y pasos fundamentales (diseño experimental) que permitan someter a prueba las hipótesis planteadas alrededor del problema en estudio. Al documento que contiene todo lo anterior se le denomina protocolo de investigación.

El protocolo de investigación se elabora antes de llevar a cabo la investigación propuesta, mientras que el informe, o reporte de investigación, es el documento que se elabora para comunicar resultados, interpretación y conclusiones del estudio o investigación que se propuso en el protocolo. En la siguiente tabla se aprecia que el protocolo y el reporte de investigación tienen elementos comunes.

En esta sesión se describen y analizan los componentes básicos de ambos documentos, indicando sus propósitos y forma de desarrollarlos. Y cabe mencionar que la estructura final de un reporte o artículo de investigación depende, en buena medida, del estilo adoptado por la revista en la que se desea publicar el estudio experimental. Por ello, es necesario consultar las instrucciones a los autores, las cuales suelen incluirse en la contraportada de todas las revistas.

Elementos constitutivos del protocolo y del reporte de investigación

Elementos	Protocolo	Reporte
A. Encabezado	+	+
B. Introducción	+	+
1. Antecedentes	+	+
2. Hipótesis	+	+
3. Objetivos	+	+
C. Material y Métodos (diseño experimental)	+	+
D. Resultados	-	+
E. Discusión	-	+
F. Conclusiones	-	+
G. Resumen	-	+
H. Referencias	+	+

II. COMPONENTES BÁSICOS DEL PROTOCOLO Y DEL REPORTE DE INVESTIGACIÓN^{1,2,3}

1. Encabezado (protocolo y reporte). El encabezado está constituido por tres elementos:

i. **Título.** El título debe ser breve, informativo y preciso. Un título con estas características permite, en el caso del reporte de investigación, su correcta ubicación en los índices bibliográficos y en los sistemas de recuperación de información.

ii. **Autor y coautores**

iii. **Institución y dirección**

2. Introducción (protocolo y reporte). En la introducción se distinguen tres componentes básicos:

i. **Antecedentes.** Los antecedentes constituyen el marco de referencia que permite ubicar el estudio en el área

del conocimiento en que se inscribe el tema a tratar (protocolo) o tratado (reporte). De los antecedentes se derivan de manera lógica las hipótesis de trabajo, los objetivos de la investigación y la justificación. Debe incluir una revisión actualizada y relevante de la literatura existente sobre el problema de investigación planteado, por lo que deberán mencionarse conceptos o hallazgos de estudios previos, nacionales o extranjeros. Este planteamiento debe ser congruente con los conocimientos actuales y dar fundamento a los estudios a realizar (protocolo) o realizados (reporte). Para cada concepto o enunciado tiene que señalarse un número encerrado entre paréntesis, lo cual indica la referencia bibliográfica (listado final) que da sustento a esa aseveración.

ii. **Definición del problema e hipótesis de trabajo.** Una vez establecido el nivel del conocimiento que se tenga hasta el momento sobre algún aspecto específico de una disciplina, es necesario definir el problema o pregunta por resolver y cuya respuesta o solución permitirá avanzar el conocimiento, apoyar o descartar una hipótesis, un concepto o fundamentar alguna aplicación.

iii. **Objetivos.** Los objetivos constituyen la finalidad hacia la cual está orientada la investigación. La descripción de éstos debe ser clara y concisa; tener cuidado especial en el uso de los verbos que describen la acción que se pretende llevar a cabo (por ejemplo: conocer, evaluar, comparar, determinar, etcétera).

3. Material y métodos (protocolo y reporte)

Esta sección contiene algunos elementos comunes al protocolo y al reporte de investigación. Cuando no sea el caso, se hará la aclaración correspondiente. Como se puede apreciar, lo que aquí se describe guarda estrecha relación con lo que se revisa en la Sesión No. 6 (Diseño Experimental). Cabe agregar que, con criterio práctico, a las manipulaciones que lleva a cabo el experimentador se les denominará genéricamente tratamiento. Al resultado de un tratamiento particular se le aplicará el término de efecto.

i. **Definición de la muestra.** Se refiere a las características que deben satisfacer todas las unidades experimentales para representar a la población objeto del estudio. En su descripción deben quedar explícitos los criterios de inclusión y exclusión (ver en Sesión No. 6: *Sujetos, Técnicas y Medios*).

ii. **Técnicas y métodos.** Las técnicas y métodos de estudio seleccionados deben estar acordes con el problema que se va a analizar y con los objetivos de la investigación. En algunas ocasiones sólo es necesario mencionarlos en forma general; en otros casos se

necesita describirlos con detalle. En todo caso, al describirlos se estarán señalando los diversos aspectos del diseño experimental que será (protocolo) o fue empleado (reporte). Además, es necesario justificar la selección de las técnicas de medición empleados. Se recomienda seguir una secuencia lógica en la descripción de los métodos y proporcionar los detalles suficientes para que un investigador ajeno los pueda repetir, o por lo menos juzgar la confiabilidad de los mismos y, por lo tanto, de los resultados. En muchas ocasiones el mejor orden es el cronológico; es decir, primer procedimiento, segundo procedimiento, etcétera; en otras se prefiere describir diferentes procedimientos en forma simultánea; en cualquier caso, lo más importante es una descripción ordenada y clara, que no confunda al lector.

Es necesario considerar que los lectores potenciales pueden ser personas con experiencia equivalente, de tal manera que no es necesario describir con detalle aspectos muy comunes (técnicas de administración), que pueden resultar tediosos. Utilice su criterio y decida qué tanto y qué debe describirse de cada procedimiento.

Incluya en el texto los nombres y direcciones de los fabricantes o proveedores del equipo o fármacos; use el nombre derivado de la clasificación más conocida y emplee el nombre genérico para los casos particulares (imipramina, ácido acetil-salicílico, etcétera). En ciertas ocasiones conviene mencionar el nombre químico, úselo sólo en la primera vez en que se menciona en el texto; después emplee el nombre genérico, y, en general, evite mencionar el nombre comercial.

iii. **Variables.** Las variables son los elementos medibles en el estudio, y deben seleccionarse en función de los objetivos planteados. En la selección de variables se consideran diversos aspectos y se recomienda aclararlas mediante definiciones operacionales y determinar el tipo de escala empleada para medirla (ejmplos: % de actividad en relación al grupo control; g de tensión; mm de Hg, etcétera). De esta manera se tendrá claridad en la información y, además, el trabajo realizado podrá ser interpretado y reproducido por otros investigadores. También se debe mencionar el análisis estadístico que se aplicará (protocolo) o que fue aplicado (reporte).

iv. **Recursos (protocolo).** Sólo es pertinente en el caso del protocolo de investigación e incluye recursos humanos, recursos materiales y recursos financieros.

v. **Logística (protocolo).** La investigación requiere de planeación y coordinación de cierto número de tareas que, como un todo, son interdependientes y constituyen una secuencia para llegar a los objetivos planteados.

En general, una investigación consume varias semanas, meses y aún años para su terminación. Por lo tanto, requiere de diferentes tipos de actividad, tiempos, recursos humanos, materiales y financieros. Para planear la ejecución de la investigación conforme al diseño experimental seleccionado, es necesario calendarizar las actividades a realizar en relación a tiempo y costos. Las actividades planeadas y el periodo de tiempo dentro del que cada una habrá de iniciarse y desarrollarse tomando en cuenta que la que le precede haya sido terminada o haya progresado lo suficiente para que las siguientes actividades puedan empezar. Conforme el trabajo progresa, las actividades realizadas deberán registrarse; con ello, en cualquier momento se puede determinar si el plan proyectado está siendo cumplido.

vi. Ética (protocolo). El propósito principal de la investigación en seres humanos es el obtener información útil y relevante y, así, desarrollar un cuerpo de conocimientos que beneficie a los seres humanos. La investigación en seres humanos se justifica académicamente por la falta de una población alterna en donde resulte posible estudiar al hombre en sus diferentes etapas de desarrollo (feto, crecimiento, adolescencia, embarazo, vejez, etcétera) y en sus estados de enfermedad. De hecho no existen modelos animales verdaderamente equivalentes a dichas situaciones.

En general, la investigación en seres humanos se puede llevar a cabo cuando: 1) los resultados de la investigación beneficien directamente a los sujetos que participan en ella; y 2) los conocimientos generados sean útiles para otros individuos, para la comunidad, o para el avance de la ciencia en general.

Los estudios que utilizan seres humanos deberán describir claramente los riesgos y los beneficios de la investigación que se pretende llevar a cabo, estableciendo un valor preciso para esta relación. En ocasiones el riesgo es pequeño, como la tensión psicológica que se produce al obtener una muestra de sangre; en otras el riesgo es elevado, como el que se presenta cuando se administra por primera vez al ser humano una nueva molécula.

Las características de cada estudio permitirán clasificarlo en varios niveles, desde aquél claramente permisible hasta aquél en el que la relación riesgo/beneficio lo hace inaceptable y no se autoriza por los Comités Científico y/o de Ética establecidos en todos los centros hospitalarios que realizan investigación clínica.

Con el fin de establecer cuidadosamente la relación riesgo/beneficio, se revisan y se determina, entre otros, los siguientes aspectos:

- Que el investigador responsable conoce las implicaciones éticas del estudio, tanto en los medios utilizados como en los objetivos finales, y que éstos están descritos claramente en el protocolo de investigación.
- Que se está ofreciendo una protección máxima a los sujetos que participan en el estudio y que se garantiza la confidencialidad de su participación.
- Que el individuo ejerza libremente su derecho a decidir si participa en el estudio, continuar o retirarse cuando lo considere pertinente. Esto implica que el sujeto tiene total comprensión de los posibles riesgos del estudio y de las consecuencias que dichos riesgos puedan tener para él y para su familia. El *consentimiento informado* es el documento oficial que garantiza la participación libre y voluntaria de un ser humano en una investigación específica.
- Que se tenga cuidado especial con aquellos sujetos altamente vulnerables, detallando los procedimientos que se seguirán para evitar el abuso de su situación. Entre ellos se encuentran: fetos, niños, pacientes psiquiátricos; asimismo, pacientes que por su condición estén sobreinducidos a aceptar (prisioneros, empleados, estudiantes, militares, personas de escasos recursos económicos). Sólo en casos de excepción, se autoriza la investigación en fetos, niños y mujeres embarazadas.
- Que cuando existan riesgos para el paciente, para el investigador o para el personal que participa en el estudio por el uso de materiales peligrosos (patógenos, mutágenos, radioactivos, explosivos), o por las técnicas utilizadas (riesgos para la salud o la vida), éstos deberán estar claramente descritos, así como los procedimientos de protección contra dichos riesgos.
- Que se trata de un estudio trascendente, bien planeado, en el que el investigador responsable y los colaboradores estén plenamente capacitados para llevarlo a cabo.
- Que se cumplan los señalamientos de los códigos éticos internacionales (declaración de Helsinki, 1964; Tokio, 1975). En nuestro país que se cumpla lo indicado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.⁴

Por todo lo anterior, los protocolos de investigación son revisados en cuanto a sus méritos académicos y principios éticos por un Comité Científico-Ético formado por expertos en el área de competencia del estudio, garantizando la imparcialidad y confidencialidad de la revisión.

4. Resultados (reporte). Esta sección debe contener una descripción completa, coherente, objetiva y comprensible de los resultados de la investigación. Para su desarrollo es necesario ordenar los resultados en tablas y figuras; describir los hallazgos más significativos; hacer alguna indicación de su propósito y relevancia en relación a los objetivos e hipótesis planteadas. En esta sección se deben establecer las comparaciones y correlaciones entre las variables en estudio.

Es pertinente presentar los datos en un orden lógico y remarcar las observaciones directamente relacionadas con los aspectos que serán discutidos. Es necesario mantener una estrecha relación entre el texto y las tablas y figuras incluidas en el reporte. No repetir en el texto la evidencia numérica contenida en las tablas y figuras y evitar una descripción larga y tediosa.

En un estudio cuantitativo, los resultados suelen presentarse como valores derivados de las mediciones efectuadas por un proceso de compactación de datos. Es responsabilidad del escritor: a) explicar el procedimiento empleado para convertir las mediciones en resultados; b) reportar los resultados en forma estrechamente relacionada con las cantidades experimentales observadas de tal manera que el grado de variación experimental pueda ser apreciada; y c) dar una estimación de la precisión y confiabilidad de los resultados (análisis estadístico).

5. Discusión (reporte). En esta sección se analiza la congruencia entre los resultados obtenidos y la hipótesis planteada. Por ello, su redacción debe efectuarse después de una reflexión cuidadosa, analítica, sobre los resultados y el nivel de conocimientos disponibles sobre el tema. Se requiere revisar cuidadosamente la validez de los resultados, comentar su significado y relacionarlo con la información disponible en la literatura. No debe repetirse lo que ya se describió en resultados, ni esconder o suprimir las discrepancias entre los datos obtenidos en el estudio y los reportados por otros investigadores. Tratar de explicar los resultados obtenidos o bien admitir su incapacidad para hacerlo. Si es necesario pueden cuestionarse los fundamentos de otros estudios experimentales y se recomienda ser muy cuidadoso y preciso al referir los trabajos publicados por otros investigadores.

En general, una discusión aceptable de los resultados de un trabajo de investigación contiene los siguientes elementos: señalamiento de los hallazgos más importantes, fuerza y debilidad del estudio, relación con los resultados de otros autores, interpretación de los resul-

tados (mecanismos e implicaciones biológicas y/o clínicas), preguntas sin contestar y conclusiones.

6. Resumen (reporte). Además de un encabezado completo, esta sección incluye: a) una relación muy breve del propósito de la investigación; b) descripción breve de las técnicas más importantes y el manejo de las variables involucradas; c) descripción de los resultados más significativos; y d) conclusiones. La extensión total no debe exceder de 30 líneas, hoja tamaño carta, a renglón seguido (menos de 250 caracteres). En la mayoría de las revistas, el resumen antecede al cuerpo del manuscrito.

7. Referencias bibliográficas (protocolo y reporte). Es un componente básico del protocolo y del reporte de investigación. Refiere las obras consultadas y citadas. Estas se enlistan en orden alfabético (autores) o por orden de cita en el texto. La referencia bibliográfica debe estar completa y bien estructurada (ver Sesión No. 1).

a) Objetivos de la práctica

1. Identificar y describir las características básicas de cada uno de los componentes del protocolo de investigación (investigación por realizar) y del reporte de investigación (descripción y análisis de los resultados de una investigación).
2. Opinar sobre la estructura y calidad de redacción de un artículo de investigación.

III. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Material:

- Manual de Laboratorio.
- Copia de algún artículo de investigación publicado en una revista especializada.

b) Ejercicio:

- Revise el artículo de investigación seleccionado, identifique si su estructura cuenta con cada uno de los componentes básicos de un reporte y opine sobre la claridad, precisión y brevedad de su contenido.
- En la hoja que entregue al profesor, anote la referencia bibliográfica completa del artículo seleccionado. Comente sobre la estructura, calidad del contenido y redacción de ese artículo.

IV. REFERENCIAS

1. Barabas A, Calnan J. Writing medical papers: a practical guide. Londres: Heinemann Medical Books; 1973.
2. Day RA. Como escribir y publicar trabajos científicos. 3a. ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1990.
3. O'Connor M, Woodford FP. Writing scientific papers in English. Amsterdam: Elsevier-Excerpta Medica-North Holland; 1978.
4. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Secretaría de Salud; 1987.

x

SESIÓN 6

DISEÑO EXPERIMENTAL

Rodolfo Rodríguez Carranza, Laura Moreno Altamirano, Astrid Posadas Andrews, Miguel Luján Estrada y Dolores Ramírez González

I. INTRODUCCIÓN

En la búsqueda y creación de un conocimiento más preciso de la naturaleza, el científico observa un fenómeno concreto, analiza la información disponible, identifica y delimita un problema, hace preguntas, formula hipótesis, busca, a través de la experimentación, confirmar o rechazar tales hipótesis y elabora teorías para explicar los hechos; teorías que posteriormente serán superadas ante un conocimiento más avanzado. Para diversos autores, esos son los elementos fundamentales del método científico; para otros, el método científico es sólo un razonamiento con ayuda del cual se someten metódicamente las ideas a la experiencia de los hechos.

La ciencia progresa porque se hacen preguntas cada vez más profundas y precisas y la búsqueda de la verdad es interminable, ya que ante cada nuevo conocimiento, ante cada respuesta, surgen, habitualmente, nuevas interrogantes. Identificar problemas significativos y hacer buenas preguntas e hipótesis es una habilidad muy valiosa y fundamental en la actividad científica. Para confirmar o rechazar una hipótesis, para contestar correctamente las preguntas planteadas, es necesario delinear un estudio o experimento que permita obtener los datos necesarios y suficientes para darle respuesta.

Por otro lado, el diseño de un experimento es la secuencia completa de pasos o etapas para determinar las condiciones de un estudio, de tal manera que se logren respuestas precisas a las preguntas de interés. En general, se puede afirmar que el diseño experimental es la descripción de cómo se va a realizar la investigación. En particular, se le considera como la estrategia y procedimientos que serán utilizados para estudiar un problema y comprobar una hipótesis. Cabe subrayar que parte del diseño de un estudio consiste en decidir de antemano los procedimientos estadísticos y los criterios

que se seguirán en el razonamiento para sacar conclusiones del fenómeno que se analiza. El diseño experimental es parte medular de la actividad científica y su calidad es la que permite separar al profesional del aficionado a la investigación. De hecho, la exigencia y precisión del diseño experimental es la que permite juzgar la calidad de un trabajo y la validez de sus conclusiones.

También conviene mencionar que el diseño experimental es uno de los elementos constitutivos más críticos de los documentos denominados protocolo de investigación y reporte de investigación. Por la importancia que tiene en la investigación científica, para comprender el razonamiento y la metodología de la investigación, y por su relación con los ejercicios que se incluyen en este *Manual*, en esta sesión se revisan con detalle los elementos y principios básicos del diseño experimental.

II. ELEMENTOS BÁSICOS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

El buen diseño experimental considera, habitualmente, siete aspectos básicos:¹

1. Sujetos, técnicas y medios

La población objeto del estudio (hombres, animales) se elige en función de los objetivos e hipótesis de trabajo, por lo que es necesario definir las características particulares que deben reunir los sujetos que constituyan la muestra de la población seleccionada.

Con la descripción de tales características quedan implícitos los criterios de inclusión y de exclusión. Cuando se emplean animales de laboratorio es necesario indicar género, especie, cepa, edad, peso, sexo, dieta, estado

de salud, origen, etcétera. Cuanto más precisos sean los criterios de inclusión mayor será la homogeneidad de la muestra y menos variables influirán en las mediciones. También deben especificarse las condiciones de los individuos previas al experimento; tales como dieta, ciclo luz-oscuridad, no exposición previa a otros tratamientos, etcétera.

Consideraciones similares se aplican en la selección de sujetos humanos que participan en una investigación; en este caso, cuando el estudio se refiere a la participación de individuos enfermos, se deben establecer las características clínicas más importantes del padecimiento motivo de la investigación y señalar claramente diversos aspectos: evolución del padecimiento, gravedad, datos de laboratorio, de gabinete, etcétera.

Las técnicas o procedimientos seleccionados para llevar a cabo las mediciones también deben ser congruentes con los objetivos del estudio y con el fenómeno que será estudiado. En todos los casos, las técnicas seleccionadas deberán ser precisas, confiables y reproducibles. Finalmente, los medios son los materiales que se utilizan para llevar a cabo la investigación: equipo, reactivos, fármacos, etcétera.

2. Grupo control

Una vez definidos los criterios de inclusión, los individuos seleccionados tienen que dividirse en dos o más grupos de tal manera que, en todos sentidos, sean comparables. El estudio puede referirse al análisis comparativo de los efectos de dos tratamientos, de varias dosis de un fármaco, o de un tratamiento contra un placebo. Un buen diseño experimental implica, siempre que esto sea posible o lógico, la presencia de un control; es decir, la inclusión en el mismo experimento de un grupo de animales o de individuos que sirvan como referencia para comparar los efectos de un tratamiento.

3. Distribución al azar

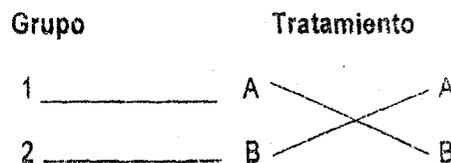
El incluir un grupo control no es suficiente, el buen diseño experimental considera y toma las medidas necesarias para que se observe equivalencia entre el grupo control y los grupos tratados. De otra forma, las posibles diferencias en los resultados podrían reflejar solamente diferencias intrínsecas entre los sujetos. El inconsciente del investigador puede jugar un papel importante en la selección de los sujetos incluidos en cada uno de los grupos. Esto puede ocurrir a nivel clínico y también cuando se emplean animales de laboratorio. La acción de dividir un lote de ratones para incluirlos en los grupos

experimentales puede originar variaciones importantes entre cada uno de ellos. Por ejemplo, ciertas características de los animales como peso, movilidad, facilidad de manejo, etcétera, influyen claramente en la selección por parte del investigador.

La única forma de estructurar grupos equivalentes es la distribución al azar. Su propósito principal es que ninguna de las características propias del sujeto definan su asignación a grupos determinados. Los procedimientos más sencillos para llevar a cabo una distribución aleatoria se refieren al empleo de monedas, dados, cartas, etcétera; sin embargo, el procedimiento más versátil y universalmente aceptado es el de tablas de números aleatorios. Estas tablas consisten en una secuencia de dígitos generada por un sistema que asegura la misma probabilidad para que cualquier dígito aparezca en cualquier punto de la secuencia (ver *Apéndice*).

4. Diseño balanceado

Aún cuando los individuos hayan sido asignados apropiadamente a los distintos grupos en estudio, existe la posibilidad de que accidentalmente se presenten diferencias importantes entre ellos (edad, peso, etcétera), particularmente cuando se tenga un número reducido de sujetos por grupo. En tales casos, las diferencias en el efecto pueden ser debidas a las diferencias entre los grupos y no consecuencia de un tratamiento. El diseño balanceado se emplea para aumentar la homogeneidad de los individuos incluidos en el estudio y, por ello, para disminuir la variabilidad. Una de sus formas más sencillas es la de la técnica cruzada, en la cual el estudio se lleva a cabo en dos etapas. En la primera, un grupo de animales sirve como control y el otro como tratado. En la segunda, simplemente se invierten las condiciones. Este tipo de diseño permite comparar las diferencias de respuesta entre individuos y disminuir la influencia de las diferencias intrínsecas dentro de los grupos.



La técnica cruzada es más elaborada cuando el experimento requiere la inclusión de más de dos grupos. Para estos casos, el diseño de cuadrado latino garantiza que cada grupo recibe todos los tratamientos en forma

ordenada. En el siguiente cuadro (cuadrado latino 4x4) se puede apreciar cómo las letras del alfabeto (grupos) son distribuidas de manera que cada una de ellas sólo aparece una vez en cada secuencia y en cada columna. El diseño balanceado permite asegurar condiciones equivalentes para todos los grupos a través del experimento y evita que aun las influencias imprevistas afecten preferentemente a un grupo particular.

Tratamiento	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C

5. Equivalencia de las condiciones experimentales

En la mayoría de los experimentos farmacológicos se busca conocer los efectos de un tratamiento específico, por lo que en la planeación y desarrollo de un experimento se debe garantizar, hasta donde sea posible, que ningún otro factor ajeno al tratamiento contribuya al efecto observado. Este objetivo casi nunca se cumple cabalmente, ya que un buen número de influencias externas están presentes. Por ello, una regla básica de diseño experimental es asegurar que las influencias externas, excepto la del tratamiento a prueba, actúen equitativamente sobre todos los sujetos en el experimento. La luz, la temperatura, la oscuridad, el ruido y otros factores ambientales pueden influir significativamente en los resultados.

6. Equivalencia de los procedimientos experimentales

Los procedimientos que se llevan a cabo con los individuos asignados a los distintos grupos han de ser idénticos en todos sentidos, excepto el tratamiento a prueba. En los animales de laboratorio es indispensable que el tipo, secuencia e intensidad de las manipulaciones, vía, volumen y frecuencia de administración, intervalo entre los tratamientos, momento del día, del año, relación con la ingesta de alimentos, etcétera, sean equivalentes en los distintos grupos. De hecho, si el tratamiento bajo estudio incluye un procedimiento quirúrgico, los animales del grupo control deben someterse a un procedimiento equivalente (grupos "sham").

A nivel clínico también es indispensable homogeneizar los procedimientos experimentales. Y cabe subrayar que la atención y el apoyo prestados a los individuos que participan en un estudio siempre deben ser equiparables. En el ser humano, los detalles de la atención médica influyen claramente en las manifestaciones de un padecimiento y en los resultados de un estudio, particularmente cuando la investigación analiza aspectos subjetivos como dolor, estado de ánimo, ansiedad, etcétera.

7. Ensayos ciegos

Una técnica útil para evitar que los prejuicios, conscientes e inconscientes, del investigador influyan en el desarrollo de un experimento y, en consecuencia, en los efectos de un tratamiento es el ensayo ciego. Este procedimiento permite la comparación efectiva entre dos tratamientos o entre un tratamiento y un placebo y se fundamenta en un diseño que emplea material codificado con el propósito de que el paciente que participa en el estudio no identifique el tratamiento específico que le fue asignado (cego).

El *ensayo doble ciego* intenta que ni el investigador ni los voluntarios conozcan como fueron asignados los tratamientos. Aún en este tipo de diseño el sistema no es totalmente seguro. En la investigación que utiliza seres humanos la predisposición del individuo participante es difícil de eliminar, ya que tiene información acerca del experimento y de las expectativas del tratamiento. Por otro lado, en algunas situaciones experimentales, particularmente en el campo clínico, no es fácil o no es conveniente mantener las condiciones totalmente ciegas.

Objetivos de la práctica

1. Identificar y describir los elementos básicos del diseño experimental.
2. Conocer y manejar apropiadamente el procedimiento de muestreo, empleando la tabla de números aleatorios.
3. Aplicar los conocimientos adquiridos sobre diseño experimental para hacer un análisis crítico del diseño experimental utilizado en un artículo de investigación publicado en una revista especializada.

III. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Material:

- Manual de laboratorio.
- Copia de algún artículo de investigación publicado en una revista especializada.

b) Ejercicio:

- Revise cuidadosamente las tablas de números aleatorios incluidas en su manual (ver *Apéndice*). Atendiendo a las indicaciones de su profesor, efectúe los ejercicios que sean necesarios para que se familiarice con su manejo.
- Revise cuidadosamente la sección de métodos del artículo de investigación seleccionado e identifique: los componentes básicos del diseño experimental considerados en dicho artículo. También señale aquellos que, en su opinión, se omitieron.

Finalmente en la hoja que entregue al profesor anote la referencia bibliográfica completa del artículo seleccionado y sus comentarios sobre el diseño experimental del artículo seleccionado

IV. REFERENCIAS

1. Goldstein A. Biostatistics: an introductory text. Nueva York: MacMillan; 1964.

TABLAS DE NÚMEROS ALEATORIOS

	0 5	1 6	2 7	3 8	4 9	5 0	6 1	7 2	8 3	9 4	0 5	1 6	2 7	3 8	4 9
0	03528	28071	97041	45167	35421	71345	47286	83567	94170	46789	56471	65132	18294	73618	89714
15	49761	39465	52683	82093	09867	06982	10359	49102	65328	02531	93208	74809	50376	04952	02365
30	80219	29485	85093	45687	32579	52857	70851	03621	51490	53180	76283	90287	34605	67295	82906
45	43657	70361	24176	30129	48016	03194	29463	94587	32768	76924	90451	56314	12879	10834	45137
60	36524	07561	67820	20739	69045	54978	90317	64529	57319	74861	94816	10798	06431	53984	07196
75	97801	98234	13459	58146	13782	36102	48552	78301	64802	39502	05723	32546	29857	16072	32584
90	56913	06289	64527	30265	43209	84152	69183	01278	41973	03471	85014	01628	42016	90164	90418
105	84027	51734	80193	49718	81675	69307	47250	39545	25068	56829	27639	73954	58379	53527	73024
120	70523	83297	81239	05913	75206	18350	81623	59327	08317	39581	45736	12957	40568	20915	40819
135	68194	60541	06745	66742	38491	67924	07549	64081	56492	60247	19802	54360	23917	48367	52367
150	59208	56078	74268	54981	12573	51246	43985	01523	34670	93108	66341	10578	70458	53920	91478
165	13674	31492	09351	27630	68490	38097	27160	97531	32918	67542	95207	42593	51239	74618	32650
180	40329	15237	65897	18693	43709	10783	41237	72168	62194	80472	38125	23245	73981	31749	52831
195	71568	98604	13402	20547	58612	95426	89505	35904	23506	69351	46970	10587	06254	26560	49760
210	78136	62531	92143	28935	98410	78059	76901	24618	85102	30642	10378	61739	41980	59761	65943
225	09452	84097	05876	46107	75236	61432	35482	57093	93647	15987	24955	08245	25763	42803	80172
240	58236	29871	53107	50762	47103	81973	35716	83924	21593	98432	95260	83496	27810	82193	24851
255	10974	64350	89254	41839	69852	65042	42089	67501	40678	57601	84371	17250	95634	67450	90367
270	83417	26179	19552	71358	78542	72896	74312	57316	16248	68102	76581	73294	02698	72850	35710
285	29065	45038	38704	90246	13059	43105	85950	82019	97305	53794	24309	86015	43517	94316	98624
300	48210	25789	52193	36489	82167	01375	52839	25301	24150	71306	06417	23057	80129	82439	34620
315	79365	31460	04687	17502	49053	74896	70614	78649	63987	94258	58329	94168	65374	16075	87915
330	67439	45961	21035	64530	84067	32516	57819	23461	15894	20935	37198	67983	94786	96408	58037
345	10285	80723	64789	81972	51923	07498	04623	80957	05723	78641	65240	02514	02315	57123	92164
360	25481	69345	02391	32647	27845	92017	82401	95342	02538	15230	60125	97813	57493	27386	13450
375	70963	17820	68574	65091	16093	64538	93756	01786	67419	84679	84937	04625	20651	90514	97286
390	59816	13897	31250	32940	28754	48721	31748	43960	93028	93802	26039	47605	64961	39274	13064
405	47023	45260	47826	68751	61039	63905	96250	78521	54176	47651	78145	81239	75203	86105	58927
420	03957	87529	60895	27615	21875	74590	90758	29064	57408	28947	69210	89710	53076	10578	36809
435	84612	61403	23714	40839	69403	31286	34621	87513	63219	16053	37485	54236	92184	34269	14275
450	69012	15203	94652	47335	93605	43895	60274	40519	06384	27149	58302	76523	89631	18594	41059
465	74385	47689	18073	01628	72148	20167	18359	28736	95721	30586	41679	91408	07524	07236	62738
480	57693	32816	87162	61348	15237	17620	17096	50139	56192	31970	32781	79358	23895	13864	24538
495	48012	50749	45930	72509	86094	95543	34258	74286	73048	28564	50469	42061	04817	07529	60917
510	69407	45982	71896	32891	67994	93618	54857	28730	12674	84715	74269	26940	50628	92810	49166
525	52138	70316	20453	64057	01325	25470	30912	51946	03895	23069	03851	65317	39417	34576	53270
540	20531	59762	71692	25684	39425	90132	14379	16720	16232	07423	71893	48307	64192	76915	79431
555	98746	81340	64305	17309	65107	68547	56802	45983	84590	89165	02546	15269	85307	84023	05628
570	03124	41920	20834	61239	45723	12539	76530	38720	23697	19875	31256	63914	79364	74296	71326
585	58967	73865	69175	80547	06981	04768	84291	19564	58104	06324	70984	20557	15832	53801	04859
600	36574	78296	04258	92407	82051	14928	78423	92530	65791	96513	49580	59671	29413	01534	19532
615	90182	13045	37169	38651	73469	63570	01659	84671	34269	42807	72163	40823	05786	72986	67604
630	42689	70964	36297	68294	93784	31920	03621	27610	95274	46982	03529	35964	30176	46087	46208
645	71503	81235	58140	30715	20651	86475	57948	35948	63081	31075	18764	21087	96254	19532	37159
660	35709	90582	01382	81564	07952	97462	90584	52048	50176	40791	28059	49550	91023	84723	34820
675	41285	64371	57496	02397	18436	35801	21736	63197	43928	65328	17634	78312	65478	96051	96751
690	50162	61045	68974	54673	43762	48517	69975	29783	48591	08793	41986	32607	30912	07253	89536
705	43967	79328	13205	91208	65091	06329	13420	54016	76032	54216	57023	95481	45867	61984	74201
720	40756	85974	43075	12690	06234	42905	60351	56148	94237	31056	01274	91724	59136	51082	89132
735	38921	35021	89621	83457	78215	31786	78429	73932	18065	82794	65398	36508	07842	34679	47056