



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**MATERIAL DE APOYO PARA LA
ASIGNATURA DE FARMACOLOGÍA
GENERAL.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:
JOSÉ ANTONIO ORIHUELA CERÓN.**

**ASESOR: M. EN FC. MARÍA EUGENIA R. POSADA
GALARZA.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

PAPÁ Y MAMÁ

**Por haberme educado y soportar mis errores.
Gracias a sus consejos,
por el amor que siempre me han brindado,
porque siempre han estado ahí,
dándome su apoyo, queriéndome, comprendiéndome
y alentándome constantemente
para impulsarme hacia mi superación,
por cultivar e inculcar ese sabio don de la responsabilidad.
¡Gracias por darme la vida!
¡Los quiero mucho!
Con todo mi amor y respeto les digo:
Representan para mí todo,
Mucho más que un apoyo
Y por eso siempre los amaré.**

A GABY

**Por ser el ejemplo de una hermana mayor y de la cual aprendí
aciertos para superar los momentos difíciles.
Porque siempre he contado con ella en los buenos y malos momentos.
Por la confianza, apoyo y amistad que siempre nos hemos tenido.**

ANA LAURA

**Gracias por tu apoyo incondicional en esta última etapa hacia mi titulación.
Te amo.**

DANY

Tú eres el angelito de mi vida, el que cada mañana que me levanto me da fuerzas para seguir adelante, eres uno de mis tesoros más valiosos en la vida, te amo.

A MIS AMIGOS

Por ser parte de mi vida, brindándome ayuda incondicional que hasta el momento he recibido de cada uno de ustedes de diferentes formas, gracias.

A MIS MAESTROS

Gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, en especial a la M en FC. Maru Posada por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la Facultad de Estudios Cuautitlán que me dieron la oportunidad de formar parte de ellas.

¡Gracias!

ÍNDICE

| | | |
|------|---|-----------|
| I. | INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| II. | OBJETIVOS..... | 7 |
| | i. PRESENTACIÓN DEL MATERIAL DE APOYO..... | 9 |
| III. | MATERIAL DE APOYO PARA FARMACOLOGÍA GENERAL..... | 10 |
| | | |
| | UNIDAD 1: INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA..... | 10 |
| | CONTENIDO: | |
| | 1.1 Historia de la farmacología..... | 10 |
| | 1.2 Ciencias coadyuvantes de la farmacología..... | 22 |
| | 1.3 Lenguaje farmacológico (definiciones de términos)..... | 24 |
| | 1.4 Clasificación de la farmacología..... | 29 |
| | | |
| | UNIDAD 2: PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y FISICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS Y SU RELACIÓN CON SU ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA..... | 31 |
| | CONTENIDO: | |
| | 2.1 - 2.2 Origen y clasificación de los fármacos: natural, sintético y semisintético, orgánicos e inorgánicos..... | 31 |
| | 2.3 Propiedades del fármaco que influyen en su acción farmacológica..... | 34 |
| | | |
| | UNIDAD 3: VÍAS DE ADMINISTRACIÓN..... | 45 |
| | CONTENIDO: | |
| | 3.1 Definición de vías de administración..... | 45 |
| | 3.2 Clasificación y ejemplos de vías de administración en base a la importancia farmacológica: a) sistémicas (parenteral y enteral), b) local..... | 45 |
| | 3.3 Análisis de las ventajas y desventajas de las vías de administración de acuerdo a la clasificación anterior..... | 61 |

UNIDAD 4: FARMACOCINÉTICA.....64

CONTENIDO:

| | |
|--|----|
| 4.1 Definición de farmacocinética..... | 64 |
| 4.2 | |
| Absorción..... | 67 |
| 4.3 Distribución..... | 77 |
| 4.4 Biotransformación..... | 81 |
| 4.5 Excreción (eliminación) y su influencia con el efecto farmacológico..... | 85 |

UNIDAD 5: FARMACOCINÉTICA CUANTITATIVA.....88

CONTENIDO:

| | |
|--|----|
| 5.1 Introducción a los modelos farmacocinéticas..... | 88 |
| 5.2 Modelo abierto monocompartamental..... | 88 |
| 5.3 Modelo abierto bicompartamental..... | 90 |

UNIDAD 6: FARMACODINAMIA.....93

CONTENIDO:

| | |
|--|-----|
| 6.1 Definiciones: farmacodinamia, acción farmacológica, efecto farmacológico, mecanismo de acción, modo de acción, biofase, receptor, sitios de pérdida, sitio de acción o “blanco”..... | 93 |
| 6.2 Tipos de acción farmacológica: estimulación, depresión, irritación, reemplazo y acción antiinfecciosa..... | 95 |
| 6.3 Interacción fármaco - receptor..... | 96 |
| 6.4 Mecanismos de acción de los fármacos..... | 108 |
| 6.5 Aspectos cuantitativos de la interacción fármaco – receptor..... | 111 |

UNIDAD 7: REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS.....115

CONTENIDO:

| | |
|--|-----|
| 7.1 Definición y clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a la OMS..... | 115 |
| 7.2 Definiciones, mecanismos y clasificación..... | 115 |
| 7.3 Factores de riesgo relacionados..... | 118 |
| 7.4 Importancia de su estudio..... | 120 |
| 7.5 Farmacoepidemiología e investigación de ellas..... | 122 |

| | |
|--|------------|
| UNIDAD 8: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS..... | 125 |
| CONTENIDO: | |
| 8.1 Definición y clasificación de las interacciones farmacológicas..... | 125 |
| 8.2 Aspectos cuantitativos de las interacciones farmacológicas..... | 139 |
| 8.3 Factores que contribuyen a la aparición de las interacciones farmacológicas..... | 143 |
| | |
| IV. DISCUSIÓN..... | 144 |
| | |
| V. CONCLUSIONES..... | 145 |
| | |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 146 |
| | |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 147 |
| | |
| APÉNDICE..... | 149 |

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como finalidad presentar un material de apoyo de manera escrita y digital para la asignatura de Farmacología General, pues está comprobado que en muchas ocasiones los alumnos no comprenden los temas del curso de Farmacología General y por lo tanto mediante la aplicación de este material se introducirá a los alumnos en los conceptos básicos e iniciales de los temas relacionados con la Farmacología General para que comprendan mejor los temas vistos en clase.

Por lo anterior, cabe mencionar que es importante ofrecer un material escrito y digital de apoyo a los alumnos, es decir, que abarque los temas básicos de Farmacología General, para introducir a los alumnos en la terminología farmacológica y sobre todo que sea accesible a toda la comunidad estudiantil, fácil de acceder a la información y con múltiples ejemplos recopilados en un solo trabajo.

Actualmente, el plan de estudios de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo se ha modificado y se han creado dos carreras: Licenciado en Farmacia y Licenciado en Bioquímica Diagnóstica, el segundo, es el profesional que puede participar en el equipo de salud manejando las sustancias que sirven para prevenir, diagnosticar y hacer seguimiento en la evolución de enfermedades realizando los procedimientos, técnicas e interpretación de determinaciones e investigaciones morfológicas, microscópicas, químicas, inmunológicas, microbiológicas, parasitológicas, genéticas en muestras provenientes de seres humanos y animales, relacionados con el cuidado de la salud. Mientras que el Licenciado en Farmacia lleva a cabo su desempeño profesional en la industria farmacéutica, farmoquímica, cosmética y de higiene, en la farmacia de los hospitales tanto públicos, como privados, en centrales de mezclas intravenosas intrahospitalarias o pertenecientes a la industria farmacéutica, así como en la farmacia comunitaria que se caracterice por sus labores profesionales.

Ambas carreras tienen algo en común, deben cursar obligatoriamente la asignatura de Farmacología General, en sus 4^{to} y 5^{to} semestres respectivamente por lo tanto, es fundamental que exista un material de apoyo que de pauta introductoria a los temas y términos básicos de la asignatura de Farmacología General, tanto para estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo como de las nuevas Licenciaturas para que comprendan mejor los temas impartidos en esta asignatura.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Realizar un material de apoyo para la asignatura de Farmacología General, mediante el uso de software como Macromedia Flash, Photoshop, Corell Draw, Action Script y Power Point para dar un panorama general a los alumnos en la temática de la asignatura de Farmacología General y de esta manera mejorar la comprensión de conceptos y procesos farmacológicos empleando imágenes y animaciones de algunos temas de esta asignatura.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Mostrar algunos hechos históricos de la historia de la Farmacología a través de la humanidad y la utilización de materia prima de origen natural con fines curativos para aliviar diversos malestares.
- Mostrar algunos ejemplos de la relación que existe entre las propiedades físicas, químicas y físico-químicas en el efecto farmacológico, así como el origen natural, animal, mineral, sintético y semisintético de los fármacos.
- Enlistar y mencionar algunas características de las vías de administración oral, sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal, intratecal, intravascular, intraperitoneal, transdérmica, conjuntival, intraósea, nasal, intralinfática, intrapleural, intraarticular, inhalatoria, endovenosa, subcutánea, intracardiaca, intraarterial, percutánea, iontoforética y fonoforética.
- Ejemplificar mediante animaciones e imágenes los procesos farmacológicos de la absorción (los mecanismos de paso a través de membranas como la difusión pasiva y activa, difusión facilitada, transporte activo), la distribución y los factores que afectan su proceso, la biotransformación (reacciones de fase 1 y 2) y la excreción (vías de excreción en riñón, bilis, leche, ciclo enterohepático y vías metabólicas comunes en la eliminación de fármacos).

- Esquematizar los modelos farmacocinéticos monocompartamental y bicompartamental.
- Ejemplificar la farmacodinamia de algunos procesos, así como la interacción de los fármacos con los receptores biológicos del organismo como son receptores acoplados a canales iónicos, acoplados a proteínas G, con actividad enzimática, los que regulan la transcripción de genes, antagonistas competitivo y no competitivo, agonistas, curva dosis-respuesta (gradual y cuantal).
- Clasificar las reacciones adversas de los fármacos con base a Rawling en dosis dependientes, idiosincráticas, retardadas y asociadas a efectos prolongados, los factores de riesgo relacionados y el proceso para el desarrollo de nuevos fármacos.
- Clasificar las interacciones farmacológicas de los fármacos en aquellas que aparecen como consecuencia de la interacción, en el sitio de interacción y el mecanismo de la interacción, así como las interacciones antagónicas (fisiológicas, químicas, farmacocinéticas) y el sinergismo (sumación y potenciación) que ocurren entre los fármacos.

i. PRESENTACIÓN DEL MATERIAL DE APOYO.

La asignatura de Farmacología General se incluye dentro del plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia y Bioquímica Diagnóstica de la Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán en el 4to y 5to semestres de las carreras.

Es una asignatura considerada como asignatura básica profesional en el campo farmacéutico y bioquímico, ya que a través de ella, el alumno va a iniciar el conocimiento farmacológico por lo que esta incluye contenidos que permiten entender la acción de los fármacos dentro del organismo desde un punto de vista general.

El material de apoyo que se presenta con este documento pretende ser un material que introduzca al alumno en la terminología básica de Farmacología General, pues a partir de la información revisada en clases, con el apoyo de este material, el alumno afirmará los conocimientos por medio de imágenes y animaciones que se incluyen en el software, pues de esta manera visualizará procesos farmacológicos que difícilmente se observan de manera real.

El alumno de la Licenciatura en Farmacia comparado con el alumno de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, al cursar Farmacología General, tiene menor información previa aportada por otras asignaturas y por lo tanto cuando cursa esta asignatura le es más difícil visualizar imaginariamente los procesos que se tratan de explicar en Farmacología General, por lo tanto, este trabajo busca facilitar la comprensión de conceptos y procesos descritos previamente por el profesor al momento de impartir la asignatura.

III. MATERIAL DE APOYO

UNIDAD 1: INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

1.1 HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA¹

A través de la historia de la humanidad, el empleo de las sustancias o drogas con uso medicinal es tan antiguo como el mismo hombre, pues desde tiempos remotos el hombre le ha dado mucha importancia al hecho de dar solución a males, así como lo es buscar cobija y alimento. En un principio el hombre primitivo asociaba sus males a supersticiones y por lo tanto creaba deidades o personajes ficticios e imaginarios, dando origen a hechizos que en muchos casos daban solución al problema y que actualmente se emplea la misma planta para buscar el mismo efecto, lo cual indica que hasta cierto punto acertaban en el uso de un determinado principio activo.

A. EN EL MUNDO PRIMITIVO

Dentro de la historia de la humanidad, el medicamento es tan antiguo como la enfermedad, pues desde que el hombre padeció sufrimientos físicos buscó remedio para sus males, como son trastornos, heridas y dolores, los cuales lo llevaron a buscarse soluciones con lo que había en su entorno.

De esta manera, el medio vegetal fue más explorado en los primeros tiempos. La selección de las sustancias eficaces fue el producto de la inteligencia humana a través de la observación de efectos.

Ese fue un proceso que se verificó durante siglos a través del cual se acumuló una información muy valiosa que permitió distinguir las sustancias útiles, las ineficaces y las nocivas.

¹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 3.

Durante siglos predominó el concepto sobrenatural de la enfermedad y del remedio. Por eso, las curaciones se asociaban a rogativas a los dioses y prácticas mágicas. Eran las épocas del animismo y del concepto Mágico-Teúrgico del binomio Enfermedad-Medicamento. Muchas de estas concepciones y prácticas se mantuvieron hasta etapas muy avanzadas de la cultura humana.

Hasta hoy existen pueblos que no han abandonado esta tradición. Las “Meicas” y los “Chamanes” son ejemplos actuales. Muchas formas de medicina natural han conservado buena parte de esas concepciones. Las necesidades de remediar los males físicos hicieron surgir de entre los hombres primitivos aquellos especialmente dotados para asumir la función de curar. Los más idóneos buscaron sustancias naturales para curar, seleccionándolas tentativamente, según su efecto, y buscando información de sus resultados, que luego transmitieron de generación en generación. Eran los encargados de atender a los enfermos y heridos, les procuraban y preparaban los medicamentos primitivos y se los administraban. Es fácil observar, entonces, el origen común de medicina y farmacia. Las funciones equivalentes que cumplen hoy médicos y farmacéuticos, eran desempeñadas por una misma persona.

Como ya está dicho, todas estas funciones se efectuaron en un contexto Animista-Mágico y quienes las cumplían adquirían un gran poder, porque se les atribuían dotes sobrenaturales. Varios autores se han preguntado en virtud de qué razón los hombres primitivos comenzaron a utilizar remedios terapéuticos. Se puede pensar haya sido sólo por casualidad. Pero no se puede pensar que fue el azar, si se observa que el fenómeno se extendió simultáneamente en civilizaciones muy distintas y distantes. Algunos antropólogos sostienen que todo nació de la observación de la naturaleza y de la repetición de experiencias. Sin embargo, otros creen que fue la aplicación con mentalidad mágica de sustancias naturales para incrementar la acción de hechizos y encantamientos.

Lo más probable es que una visión ecléctica de esas teorías explique mejor el origen de los medicamentos. Lo que está claro es que el hombre de acuerdo a la “Teoría de la Avidez”, buscó incesantemente la solución de sus problemas de salud, consciente aunque no reflexivo, convirtiendo en hábitos voluntarios sus observaciones positivas.

De lo anterior, se puede decir que la Farmacología es una ciencia joven desde el punto de vista científico en donde se tienen objetivos específicos de búsqueda y aplicación de nuevos fármacos y por lo tanto sus raíces se encuentran estrechamente vinculadas con la ciencia médica, conocimiento empírico de la Farmacognosia y semilla de la actual ciencia farmacológica. Como se puede observar, la utilización de plantas con fines curativos data desde el Paleolítico, utilizando conjuros y hechizos que en conjunto daban lugar a la medicina primitiva. Conforme avanzó el tiempo, se descubrió que las civilizaciones que aportaron mucho a la ciencia de la Medicina fueron los egipcios, Mesopotamia, Babilonia y posteriormente los fenicios y hebreos.

B. EN LAS CIVILIZACIONES ARCAICAS

Hay múltiples evidencias de que todas las culturas primitivas y arcaicas utilizaron remedios en el tratamiento de enfermos. Entre ellas: Las tablillas sumerias de Nippur, las tablillas cuneiformes de Azur, los textos védicos de la India, testimonios de las dinastías chinas Shang, Shen y Han, los papiros egipcios de Ebers y Smith, además de documentos incas, mayas y aztecas.

En todas estas evidencias figuran nombres y descripciones de sustancias naturales para uso terapéutico, especialmente vegetales o formulaciones y formas de administración.

Las tablillas de Nippur (El texto médico más antiguo que se conoce), son una colección de prescripciones. Los “Pen-Tsao” chinos contienen descripciones de cientos de plantas de uso medicinal. El papiro de Ebers, descubierto en 1872, data del año 1.500 AC., contiene 811 prescripciones y cita 700 fármacos distintos.

En esta era arcaica el remedio terapéutico conservó su doble connotación: Instintivo-Empírica y Empírico-Mágica. En este periodo se produjeron tres grandes modificaciones en la utilización de los remedios: Ampliación de su número, mejoramiento de su administración y comprensión o intento por comprender su acción terapéutica.

El arsenal terapéutico aumentó considerablemente: Se agregaron muchas plantas, frutas, cereales, flores, resinas y cortezas; algunos minerales, especialmente azufre, arsénico y sus sales, antimonio, hierro y sus sales, pirita, cobre, mercurio, alumbre; y también otras sustancias de origen animal: carnes, vísceras, grasa, sangre, incluso excrementos. Paulatinamente, se pasó de las formas primitivas de administración (plantas machacadas, maceradas o cocidas), a formulaciones más complejas: píldoras, pomadas, polvos, ungüentos y enemas.

A medida que la terapéutica primitiva fue perdiendo su carácter Mágico-Teúrgico, para avanzar a una interpretación Empírico- Racional, se intentó una explicación de la Causa – Efecto. No fue fácil en un contexto en que el remedio se le concebía más bien como un amuleto, fetiche o talismán, es decir, una sustancia mágica. En esta época se formularon las primeras explicaciones sobre las enfermedades, concebidas como alteraciones de un orden. Se postuló que el orden cósmico tiene una repercusión en el cuerpo humano: El viento es el hálito vital; el fuego se presenta como bilis y el agua como mucosidades. Más tarde los filósofos griegos le dieron mayor forma a estos postulados.

Las escrituras médicas más antiguas pertenecen a tablillas de arcilla encontradas en Mesopotamia en escritura cuneiforme, en donde mencionan el uso de plantas medicinales como la cassia, el tomillo y la adormidera. Asimismo, en el código de Hammurabi se describe cómo se usa el regaliz (se usa como aromatizante en la fabricación de dulces y en medicina, como emoliente, demulcente, antiespasmódico, antiinflamatorio y expectorante) y otros remedios.²

² CFr. Heinz, Lüllmann, M. D., et. al., (2000), “COLOR ATLAS OF PHARMACOLOGY”, Ed. Thieme Stuttgart, 2a ed., Germany, p.379.

Asimismo, los aspectos culturales e ideológicos de las culturas mesopotámicas y egipcias surgen en la medicina grecorromana, pues la serpiente aparece como signo médico y farmacéutico al haber tenido su origen en la leyenda del Héroe Gilgamesh, pues según ésta, Gilgamesh fue al fondo del mar a buscar la planta de la juventud eterna pero en su camino se encontró con la serpiente que se la robó y al comerla tuvo la finalidad de rejuvenecer al mudar de piel.

En Egipto, los manuscritos hechos en papiro, como el de Ebers, el cual hace referencia de unas 7000 sustancias medicinales y 800 fórmulas, muchas recetas muestran su efecto al ser mezcladas con un conjuro mágico al mezclarse con sangre y otros ingredientes provenientes de animales.

C. EN LA ANTIGÜEDAD

La Antigüedad es una etapa histórica que transcurrió desde el 800 AC hasta la escisión del Imperio Romano en el siglo IV de nuestra era. Muchas culturas persistieron en sus rasgos arcaicos y convivieron con Grecia y Roma, las civilizaciones más evolucionadas de la época. Fueron los filósofos griegos quienes le dieron un gran impulso a las ideas que abrieron la posibilidad de descifrar las grandes interrogantes: ¿Qué es el cuerpo?, ¿Qué es la enfermedad?, ¿Qué es el remedio?

Los filósofos griegos definieron la "physis", es decir, la naturaleza como el principio y fundamento de la realidad del mundo y de las cosas. La "physis" está formada por cuatro componentes primarios: Agua, Aire, Tierra y Fuego. Un justo equilibrio de ellos hace la naturaleza bella, ordenada y armónica. Un desajuste produce caos. Luego se agregaron las cualidades propias de cada elemento: Lo cálido, lo frío, lo húmedo, lo seco, es decir, los pares contrapuestos. Hacia el 500 AC. se perfiló el concepto de enfermedad como el resultado del predominio de una de las cualidades sobre la otra.

Hipócrates de Kos (430-307 a.n.e.), fue contemporáneo con Pericles, Empédocles, Sócrates y Platón; se le atribuye una vasta obra de 53 libros llamados *Corpus Hippocraticum*, (Fig. 1.1) pues en ellos, explica que el organismo está regido por cuatro humores: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla, cada uno de ellos con diferentes características, que de su predominio resultaría el carácter de los individuos, y de su desequilibrio las enfermedades, así como los alimentos serían la causa fundamental de estos desequilibrios, y por lo tanto, el papel de la terapéutica sería restaurar ese equilibrio con la dieta, los ejercicios corporales, el reposo, el clima y la utilización de ventosas, los medicamentos serían vistos como elementos de segundo orden en esta filosofía de tratamiento.³

Hipócrates le agregó la conciencia metódica y abrió la vía para el paso de lo Mágico-Teúrgico hacia lo Empírico-Racional. Hipócrates introdujo el concepto biológico del humor, entendido como una asociación de elementos con sus cualidades, en proporciones diversas. Los hipocráticos postularon la existencia de cuatro humores: sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema o pituita. Todos ellos fluidos existentes en el cuerpo humano. Así, la enfermedad fue concebida como el predominio de una cualidad sobre otra, como un desequilibrio en la composición, como una mala mezcla humoral.

El tratamiento de una enfermedad se entiende, entonces, como el arte de restablecer el equilibrio de los humores, ayudando a la propia naturaleza que trata de restablecerse de su propio desorden. Los hipocráticos utilizaron como recursos la dietética, la materia médica, es decir, los medicamentos, la cirugía y la psicoterapia.

Los hipocráticos despojaron al Pharmakon de su origen mágico y lo definieron como una sustancia extraña al cuerpo, capaz de producir en él un efecto favorable o desfavorable y, especialmente, como purgante para producir la kátharsis, esto es, la acción evacuante y purificadora de la materia alterada, causante de la enfermedad.

³ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **FARMACOLOGÍA GENERAL**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 4,5.



Fig. 1.1 Teoría de los humores propuesta por Hipócrates de Kos: el organismo está regido por cuatro humores: sangre, linfa, bilis negra y bilis amarilla. Su predominio resultaría el carácter de los individuos y de su desequilibrio las enfermedades

Estos purgantes eran administrados en forma de pociones, tisanas y decocciones. Otros medicamentos se administraban como píldoras, epítimas, eclegmas y pesarios. Los mismos que curaban, los preparaban. Vino, miel, vinagre y leche se usaban como fármacos y excipientes.

La mayoría de los medicamentos griegos fueron de origen vegetal. Teofrasto fue un personaje muy importante en la búsqueda y selección de plantas medicinales. Se le considera el padre de la Farmacognosia. Para los griegos la "physis" tenía un origen divino y les atribuían a los dioses el poder de curar. Esculapio era el dios de la salud. Sus hijas Hygea y Panacea, eran las diosas de los fármacos. Hygea se representa con una serpiente enrollada en su

brazo derecho, vaciando su veneno en una copa. La creencia era que los dioses curaban con el veneno de estos reptiles.

Hygea es la diosa de la Farmacia y el símbolo de esta profesión tiene su origen en la serpiente y la copa que sostiene Hygea. El símbolo de la Medicina es una serpiente enrollada en el báculo de Esculapio, conocido también como Asclepio.⁴

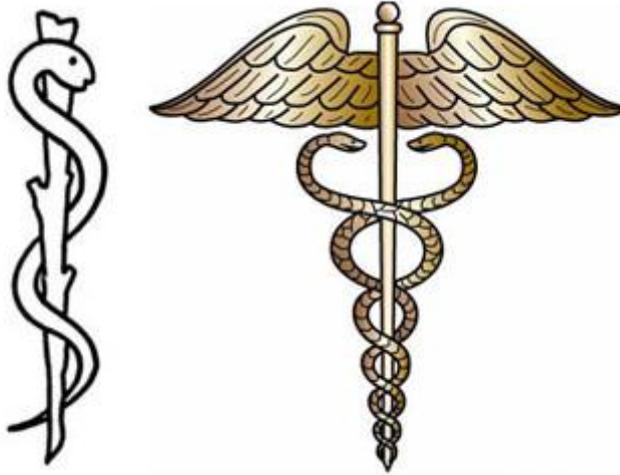


Fig. 1.2 Símbolo de Medicina

A propósito de venenos, éstos fueron objeto de estudios especiales, como entes distintos de los medicamentos, una vez que se superó el concepto arcaico que no los distinguía. Mitrídates destacó en esta área. Creó la "Mitridata", una poción que sirvió de antídoto universal por varios siglos. Se le considera el padre de la Toxicología.

En Roma, la medicina divagó entre varias escuelas que no aportaron mucho, hasta que llegaron los médicos griegos portando los principios hipocráticos. Los romanos los adoptaron pero les agregaron sus propias tendencias, menos especulativas y más eclécticas. Los romanos organizaron el conocimiento médico y farmacéutico, convirtiendo las teorías en reglas y normas.

⁴ CLARK W, Brater C, Johnson A, (1993) **"Goth's Medical Pharmacology"** Mosby-year, España, p. 74-85.

Dos personajes concentraron la excelencia en el mundo romano: Dioscórides y Galeno. El primero recolectaba plantas y las clasificaban con un objetivo medicinal. Su obra "Materia Médica", contiene información sobre más de 600 fármacos, la mayor parte de ellos vegetales, y se refiere a descripciones, caracteres morfológicos, sinonimias y uso médico.

Galeno (129-200 A.C.), quien fue médico de gladiadores, se fundamentó en las teorías de Hipócrates para construir un sistema de patología y terapéutica de gran complejidad. Desde el punto de vista farmacéutico, su importancia radica en la transformación de la teoría humoral a la teoría racional y sistemática para la clasificación de los fármacos.⁵

Los clasificó en 3 grandes grupos:

1. Medicamentos simples
2. Medicamentos complejos
3. Medicamentos con acciones propias como purgantes y vomitivos.

Galeno, por su parte, surgió en el momento preciso, cuando la medicina había caído en Roma en un perdido muy oscuro. Seguía los principios hipocráticos e hizo una obra sistemática y canonizadora de todos los saberes médicos en su gran tratado "Sobre el Método Terapéutico". Dominaba la Anatomía y la Fisiología y por ello pudo ingresar al mundo de la Patología y orientar de mejor manera el uso de los fármacos. Galeno preparaba sus propios remedios. Lo hacía en un "latreion" y los guardaba en una "apoteca". Esto evidencia su indesmentible definición farmacéutica.

Las formulaciones propuestas por Galeno fueron muchas y se usaron por siglos. Las formas galénicas eran de confección magistral y formaron parte de un capítulo importante en los estudios farmacéuticos: La Farmacia Galénica que estuvo vigente hasta el siglo recién pasado. Entre las formas galénicas figuran: decocciones, infusiones, pastillas, píldoras, electuarios, polvos,

⁵ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), "FARMACOLOGÍA GENERAL", Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 4,5.

colutorios, pincelamientos, inhalaciones, supositorios, pomadas, enemas y cataplasmas.

Hay un dúo muy emblemático en Roma: Los gemelos Cosme y Damián. Ejercían integradamente funciones de médico (Cosme) y farmacéutico (Damián), ambos influyeron por herencia en la Edad Media, como santos (mártires cristianos) ligados a la curación de enfermedades a través del testimonio escrito.

Durante la Edad Media, el tesoro de conocimientos acumulados y enriquecidos por los médicos árabes y judíos retornó a Europa con la migración árabe a occidente y las cruzadas. Entre los médicos más destacados se encuentran el musulmán Abú Ali al Husein Ibn Sina (980-1037), Avicena y sus sucesores preservaron el arte farmacéutico de los siglos VI al XVI, mediante la compilación y descripción de cientos de compuestos farmacéuticos. Existe poca diferencia entre la medicina griega y la romana, en Grecia, Aulo Cornelio Celso escribió un tratado de medicina dividido en criterios: médico, terapéutico, dietético, farmacéutico y quirúrgico el cual resultó ser el primer libro impreso en Florencia en 1478 y también en él se dividen los fármacos en purgantes, vomitivos, diuréticos, sudoríficos, narcóticos y estimulantes.⁶

Es importante mencionar que los árabes fueron los primeros en elaborar el fundamento encaminado a la protección del consumidor, pues obligaron a los farmacéuticos a reglamentos e inspecciones estatales, producir el primer formulario farmacéutico, determinar reglas para el correcto almacenamiento y preparación de fármacos, así como castigar a los boticarios que vendían medicamentos falsos o deteriorados.

Fue hasta que William Harvey publicó sus estudios sobre la circulación de la sangre y a partir de entonces se inició un estudio científico sobre la acción de los fármacos que abrió el camino de una nueva vía de administración que

⁶ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **"FARMACOLOGÍA GENERAL"**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 4,5.

hizo posible la conexión temporal entre los efectos biológicos producidos y la administración de un fármaco.⁷

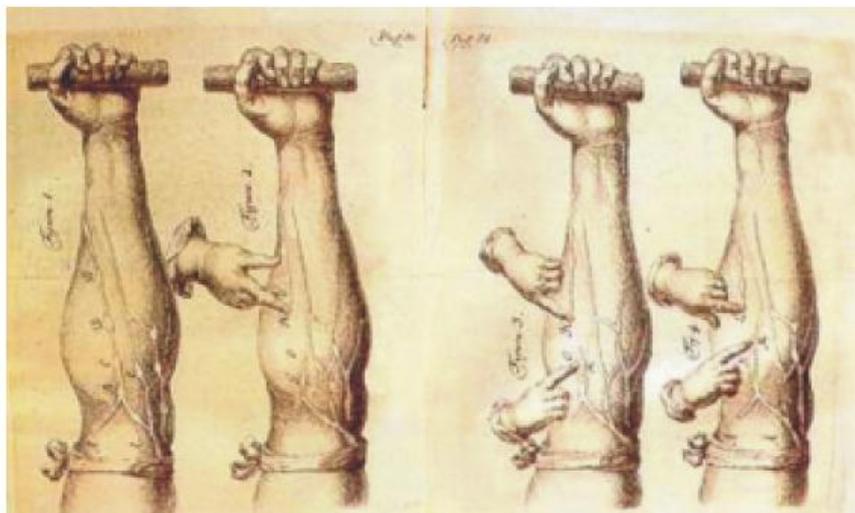


Fig. 1.3. Esquema de William Harvey acerca de la circulación de la sangre lo que hizo posible la aparición de una nueva vía de administración y por lo tanto avances científicos sobre la acción de los fármacos.

Las farmacias, como establecimiento para la elaboración y venta de fármacos, comenzaron a expandirse por Europa después del siglo XIII. Corresponde a la ciudad de Florencia en Italia, el mérito de haber publicado el primer libro europeo, que legislaba la preparación de fármacos, fue publicado en 1498 y fue la primera Farmacopea oficial de Europa y la primera compilación impresa de preparados medicinales.

Paracelso quien aportó a la Farmacología el desechar la teoría humoral de Galeno, popularizó el uso de tinturas y de extractos químicos y se dio cuenta que todas las sustancias activas se encontraban diluidas en los ingredientes inertes hasta alcanzar concentraciones ineficaces. Comprendió la relación que existe entre la cantidad de fármaco administrada y sus efectos beneficiosos o dañinos, por lo que postuló: *“Todas las cosas son venenos, es únicamente la dosis lo que establece la diferencia”*.⁸

⁷ CFr. Ibid, p. 6,7.

⁸ Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **FARMACOLOGÍA GENERAL**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 6.

El siglo XVI llegó con una Farmacia con méritos propios, que ha continuado su desarrollo hasta nuestros días; no fue hasta el siglo XX, que es llamado el siglo de la Farmacología porque es dónde surgieron la mayoría de los fármacos actuales pues a base de coincidencia, experimentación y la mente prodigiosa de muchos hombres de ciencia, los cuales dieron grandes hitos a la Farmacología como los siguientes:

- Morfina como hipnoanalgésico en 1805
- Hidrato de cloral como hipnótico en 1832
- La codeína como antitusígeno en 1833
- El ácido acetilsalicílico como antipirético en 1874
- La papaverina como antiespasmolítico en 1948
- Los antimicrobianos
- La Psicofarmacología lograda en el siglo XX, a partir de los estudios del francés Henri Laborit con la prometacina.
- Se descubre la clorpromacina en 1950.
- La reserpina y el metilfenidato en 1954.
- El meprobamato en 1955
- Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) en 1957
- El haloperidol en 1958-2000.

La ingeniería genética, mediante la utilización de la tecnología del ADN recombinante, logra la síntesis o replicación de sustancias en cantidades elevadas como son: la somatostatina, la insulina, los interferones, la estreptoquinasa, la eritropoyetina, etc.

El 26 de junio del 2000 se informó que se había logrado conocer el 97% del mapa del genoma humano y la secuencia del 85% de las bases del ADN, un aporte significativo, pues se espera obtener tratamientos para enfermedades hasta ahora incurables.⁹

⁹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **"FARMACOLOGÍA GENERAL"**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 8.

1.2. CIENCIAS COADYUVANTES DE LA FARMACOLOGÍA.

La Farmacología está relacionada con otras ciencias auxiliares como:

1. Farmacognosia
2. Terapéutica
3. Toxicología
4. Farmacoeconomía
5. Farmacoepidemiología
6. Farmacovigilancia
7. Biofarmacia
8. Farmacología molecular
9. Farmacogenética

FARMACOGNOSIA:

Estudia el origen, características, composición química de las drogas y de sus constituyentes en su estado natural, con lo que se asegura su identificación, éstas drogas no sufren ningún proceso más que su recolección y secado.

TERAPÉUTICA:

Se define como el “arte” de aplicar los medicamentos y otros medios físicos, dietéticos y psíquicos al tratamiento de las enfermedades y todas las indicaciones están basadas en conocimientos científicos.

TOXICOLOGÍA:

Disciplina que incluye el origen, acciones, investigación, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones.

FARMACOECONOMÍA:

Aplica análisis económicos al campo de los medicamentos, actualmente es llamada evaluación de tecnologías sanitarias.¹⁰

¹⁰ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 2.

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA:

Ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en las poblaciones humanas, utiliza métodos epidemiológicos en conjunto con la Farmacología.¹¹

FARMACOVIGILANCIA:

Conjunto de métodos, que tienen como objetivo la identificación y valoración cuantitativa del riesgo que represente el uso agudo o crónico de un medicamento en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

BIOFARMACIA:

Se ocupa del diseño óptimo de formulaciones y de su influencia en los procesos de farmacodinamia y farmacocinética.¹²

FARMACOLOGÍA MOLECULAR:

Estudia las relaciones entre la estructura química de una fármaco y su actividad biológica, permite predecir acciones farmacológicas e incluso cambiarlas para obtener mejores resultados y minimizar efectos tóxicos.

FARMACOGENÉTICA:

Se dedica al estudio de las alteraciones transmitidas por herencia que afectan la actividad de los fármacos empleados en dosis terapéuticas.

¹¹ FLOREZ, Jesus. (1997) **“FARMACOLOGÍA HUMANA”**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 3.

¹² CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 2.

1.3. LENGUAJE FARMACOLÓGICO

1. Farmacología

Es la ciencia que estudia el origen y propiedades fisicoquímicas de las sustancias químicas, que introducidas desde el exterior del organismo: se absorben, distribuyen e interactúan con las células de los seres vivos y sus moléculas, se biotransforman y excretan, siendo usadas o no con fines terapéuticos. Estudia especialmente la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, que gracias a su acción farmacológica, manifiestan cambios fisiológicos (efectos) en los sistemas vivos, por lo que son usadas generalmente con fines terapéuticos.

2. Farmacología clínica o médica

Es la ciencia que estudia las sustancias químicas empleadas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades. Estudia especialmente cómo los fármacos aplicados a estados fisiopatológicos del ser humano, logran revertir el problema a su anterior estado fisiológico.

3. Toxicología

Es la rama de la Farmacología que estudia los efectos adversos o tóxicos de las diferentes sustancias (fármacos o no) que actúan sobre los sistemas orgánicos produciendo efectos indeseables e indica su forma de tratarlos.

Tóxico es toda sustancia inorgánica que produce daño a nuestros órganos o células.

Toxina es un veneno biológico sintetizado por plantas o animales.¹³

4. Fármaco

Del griego *pharmakon* es cualquier agente químico que afecta los procesos fisiológicos o bioquímicos de los seres vivos, destinado a producir

¹³ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002), “FARMACOLOGÍA GENERAL”, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 2.

efectos benéficos. Y puede ser utilizado para el tratamiento, prevención o diagnóstico de cualquier enfermedad.¹⁴

5. Droga

Es cualquier sustancia que altera el funcionamiento normal del organismo, fisiológica o bioquímicamente sin importar si este efecto es benéfico o adverso.

6. Medicamento

Es una sustancia o molécula preparada (sólida, semisólida, líquida o gaseosa), que al entrar en contacto con nuestro cuerpo, altera (inhibe, estimula o reemplaza) las funciones en diferentes órganos, mediante sus interacciones a nivel celular y molecular, buscando producir efectos paliativos o benéficos sobre los pacientes para uso humano o animal.¹⁵

7. Vía de Administración

Camino por el cual se hace llegar un fármaco hasta el sitio de acción dentro del organismo.

8. Farmacocinética

Es la rama de la Farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de seguir el camino por el cual un fármaco pasa desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

Estos procesos influyen y tienen relación con la concentración del fármaco en diferentes sitios del organismo, con sus efectos farmacológicos y/o tóxicos, los que pueden codificarse cuando el individuo esta bajo diferentes condiciones fisiopatológicas.

¹⁴ FLOREZ, Jesus. (1997) **“FARMACOLOGÍA HUMANA”**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 1.

¹⁵ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E.,, **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO**, P. 18, (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29).

7. Farmacodinamia

Estudia la forma dinámica en que interactúan los fármacos, su mecanismo de acción sobre las células de los organismos vivos, cómo se produce esta acción y su efecto farmacológico manifestado por los cambios fisiológicos en el organismo. En resumen es lo que el fármaco le hace al organismo. Utiliza los aspectos y técnicas experimentales de la Biología Celular y Molecular, Genética, Fisiología, Bioquímica, Microbiología, Inmunología y Patología.¹⁶

8. Absorción

Es el proceso por el cual un fármaco se introduce desde el exterior de nuestro organismo hasta llegar al torrente circulatorio, para que esto sea posible, debe pasar a través de varias membranas que están constituidas por un modelo lipoproteico, que solo permite el pasaje de las sustancias liposolubles y es impermeable para las sustancias hidrosolubles, las cuales solo pueden atravesar la membrana celular por los poros, si tienen un tamaño molecular pequeño o por los espacios celulares. La eficiencia de la absorción difiere según la vía de administración.

9. Distribución

Es el proceso por el cual un fármaco llega a diferentes regiones de nuestro cuerpo, gracias al sistema circulatorio y a su fijación con las proteínas, para lo que gracias a los diferentes mecanismos de difusión y coadyuvados por la presión arterial pasa nuevamente por las diferentes membranas celulares, paredes capilares (poros, espacios intersticiales) llegando así al líquido intersticial y órganos blanco.

10. Metabolismo

Es el proceso que sufre un fármaco dentro de nuestro organismo, mediante el cual en muchos casos se modifican sus características fisicoquímicas y su actividad farmacológica, produciéndose de esta manera su biotransformación lo que le permite activarse o depurarse.

¹⁶ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 2.

11. Biotransformación

Es el proceso mediante el cual un fármaco es metabolizado (inactivado) para ser llevado al exterior de nuestro cuerpo, y desaparecer así sus efectos farmacológicos.¹⁷

12. pKa

El pKa expresa el grado de disociación (ionización) que tiene una sustancia y depende del pH del medio, a la vez el grado de ionización indica la liposolubilidad y su hidrosolubilidad, por lo tanto la capacidad de absorberse, distribuirse y excretarse que tiene un fármaco. La magnitud de este efecto puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbach. Es uno de los factores más importantes para la difusión de los medicamentos en los lípidos.

13. Comportamiento ácido débil / base débil

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, por lo tanto son más liposolubles al estar en forma poco ionizada, su absorción es más fácil, cuanto más hidrosolubles están más ionizados, su excreción será más fácil, por lo tanto su excreción renal dependerá generalmente del pH de la orina.

14. Fin de acción

Es cuando un fármaco deja de producir su acción farmacológica, puede deberse a procesos: metabólicos (biotransformación) o de excreción.

15. Excreción

Es el proceso biológico mediante el cual un ser vivo elimina de su organismo un fármaco que previamente fue metabolizado y de esta manera quedó en su forma inactiva.

16. Dosis y su forma de expresarse: Cantidad necesaria de un medicamento que debe administrarse en determinado momento a un ser vivo para provocar un efecto. La dosis de un fármaco que produce un efecto determinado depende

¹⁷ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E.,, **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO**, P. 1-8, (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

de una serie de factores, especialmente el peso corporal, la edad y el sexo. Por lo general, se administra en función del peso corporal (mg/kg) y la dosis necesaria puede calcularse para administrarla en una sola ocasión o por día, semana, mes, etc. En pediatría se administra en función de la superficie corporal.

17. Posología: (posos: cuanto; logos: estudio) Se considera como el estudio de la dosificación. Es una de las características más importantes y trascendentales de la Farmacología en la terapéutica, ya que un porcentaje importante de las fallas en la farmacoterapia resulta del uso incorrecto de los medicamentos indicados, tanto en los momentos de calcular la dosificación y de establecer el intervalo de administración o la duración total del tratamiento, como al efectuar la prescripción.¹⁸

18. Dosis tóxica: Es aquella que produce algún efecto dañino en nuestro organismo.

19. Dosis letal 50: (DL50) La dosis mortal media, dosis letal 50 o DL50 es la que provoca la muerte en el 50% de los individuos; se determina en ensayos preclínicos con animales de laboratorio en los cuales se detecta la dosis letal media; éste parámetro se toma como índice de toxicidad de un fármaco.

20. Dosis efectiva 50: (DE50) Cantidad de un fármaco requerida para producir un efecto específico en el 50% de individuos que la reciben. Tal efecto califica a la dosis, por ejem: dosis media analgésica, convulsiva, etc.

21. Dosis terapéutica: La dosis terapéutica en farmacología clínica es la que produce el efecto medicamentoso deseado en el paciente, la dosis mínima es la menor que produce el efecto terapéutico; dosis máxima es la mayor que puede ser tolerada sin la aparición de efectos adversos o tóxicos. Los límites

¹⁸ GOODMAN L, Gilman A, (2003) “Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics” 10a ed. McGraw –Hill Interamericana, México, Vol. 2.

de dosis terapéutica están dados por la dosis mínima y la dosis máxima e indican el margen de utilización del fármaco.

22. Dosis diaria: Cuando se indica una dosis sin adjetivar el término, se refiere a la dosis en cada administración, o sea, la dosis por vez. Puede también indicarse la dosis del fármaco en las 24 hrs., es decir, la dosis por día, o bien la dosis por semana.

23. Dosis para niños: Desde luego, la dosis del niño debe ser inferior a la del adulto, ya que su masa corporal es menor, y se plantea el problema de cálculo de dicha dosis cuando se conoce la usual del adulto.

1.4. CLASIFICACIÓN DE LA FARMACOLOGÍA.

Farmacología pura: Se ocupa de investigar las acciones de las diferentes sustancias químicas sobre los seres vivos sin tener en cuenta su utilidad terapéutica.¹⁹

Farmacología aplicada: Estudia los fármacos de posible empleo terapéutico para prevenir, diagnosticar o tratar las enfermedades en los humanos o animales.

Farmacología experimental: Investiga la acción de los fármacos sobre los diferentes órganos, se realiza especialmente en los animales.

Farmacología clínica: Estudia las acciones farmacológicas de los fármacos sobre los seres humanos sanos o enfermos y evalúa sus efectos terapéuticos, colaterales y tóxicos, así como los efectos fisiológicos del fármaco sobre el organismo y las acciones del organismo sobre éste, las interacciones que existen entre los medicamentos aplicados al ser humano, sus dosis, vías y formas de administración.

¹⁹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”, Ed. Ciencias Médicas, Cuba, p. 2.

Farmacología general: Estudia los principios y conceptos aplicables a todos los fármacos, como las vías de administración, la farmacocinética, la farmacodinamia, reacciones individuales, los procesos de evaluación clínica, tipos de tratamiento y los tipos de dosis.

Farmacología especial: Estudia las propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética, farmacodinamia, reacciones adversas, efectos tóxicos, indicaciones terapéuticas de cada fármaco en particular o varios fármacos agrupados de acuerdo al lugar, acción o uso terapéutico.

UNIDAD 2: PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y FÍSICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS Y SU RELACIÓN CON SU ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

2.1 y 2.2 ORIGEN Y CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Los fármacos se derivan de los 3 reinos de la naturaleza: vegetal, animal y mineral. Por el origen, los fármacos pueden clasificarse en:¹

Vegetales: del reino vegetal se extrae una gran variedad de sustancias empleadas en la medicina, entre ellas se encuentra la ipecacuana y la rauwolfia extraída de raíces, la quina de la corteza, la belladona y la digital de hojas, la menta de las flores y el aceite de ricino.



Fig. 2.1. MANZANILLA: El aceite esencial se emplea en aromaterapia, y la infusión de las flores se aplica al cabello para incrementar su color dorado, en especial en niños, en ocasiones nutre tu cabello cuando está maltratado, y quita el tinte que tienes puesto.

Minerales: Algunos minerales poseen importantes efectos cuando son administrados al ser humano. Ejemplos pueden ser el carbonato de litio (usado como psicofármaco para el síndrome maníaco depresivo o en depresiones psíquicas endógenas), el azufre, el sulfato de magnesio, etc.

¹ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO**, P. 4, 5. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29).

Animales: Se emplean polvos de órganos disecados, como los polvos de tiroides o polvos de hormonas. El reino animal también provee de sustancias útiles a la terapéutica.

Ejemplos pueden ser la insulina, de origen porcino o bovino; diferentes hormonas (tiroides, hipófisis, estrógenos, hormonas hipofisiarias) etc.

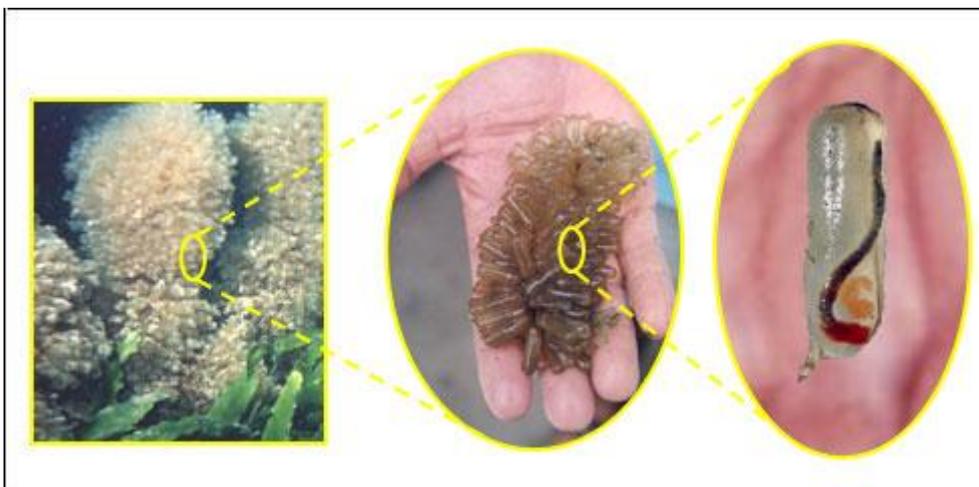


Fig. 2.2. Obtención de sustancias de origen animal y su transformación en la industria para su utilización como agentes terapéuticos de alguna enfermedad.

Hongos: Existen fármacos provenientes de organismos unicelulares como los hongos, tal es el caso de la penicilina.

Fármacos sintéticos: La síntesis química representa actualmente la principal fuente de fármacos. Numerosos fármacos tienen origen en el laboratorio químico-farmacológico como el ácido acetilsalicílico, otros analgésicos antiinflamatorios (indometacina, diclofenaco, piroxicam), también son sintetizados los psicofármacos neurolépticos (clorpromazina, haloperidol), ansiolíticos (diazepam), antihipertensivos (clonidina, metildopa). Prácticamente en todas las familias de fármacos con acciones terapéuticas existen numerosos sintéticos, producidos directamente en el laboratorio. El conocimiento de la estructura química de agentes prototipos y de sus sitios de acción activos en la molécula, ha posibilitado el proceso de síntesis química de sucedáneos, cuyas propiedades con frecuencia superan a los agentes originales. Muchos fármacos son semisintéticos, los cuales son productos de modificaciones en la estructura

química de las sustancias naturales realizadas en el laboratorio bioquímico - farmacológico (etinilestradiol, glucocorticoides, algunos opiáceos).

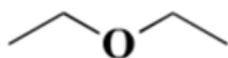
Fármacos semisintéticos: Son aquellos que se obtienen de productos de fermentación, productos de ingeniería genética y saponinas esteroideas, diosgenina de las familia Liliaceae y Dioscoreaceae.²

Por otra parte, cuando un fármaco tiene una actividad biológica útil desde el punto de vista terapéutico se hace necesario su desarrollo hasta dar con un conocimiento específico y funcional de ese fármaco.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS.³

- 1) Fármacos estructuralmente inespecíficos. La acción se explica por su capacidad para modificar las propiedades fisicoquímicas de un medio biológico con frecuencia la membrana. Ejemplos: anestésicos generales, antibacterianos.

(Anestésicos generales)

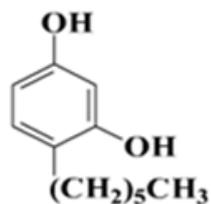


Dietiléter



1,1,1-Trifluoro-2-bromo-2-cloroetano
(halotano)

(ANTIBACTERIANOS)



Hexilresorcinol

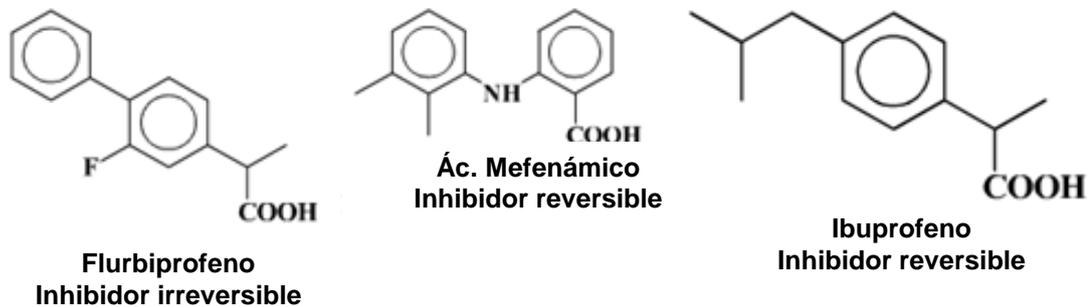


Cloruro de cetiltrimetilamonio

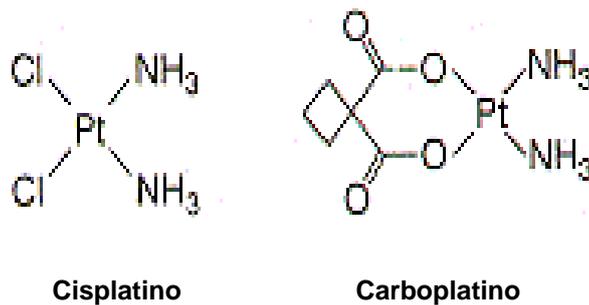
² CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO”**, P. 4, 5. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29).

³ Allinger, N.L. et al. **“QUÍMICA ORGÁNICA”**, Editorial Reverté S.A., España (1975), p. 415.

2) Fármacos estructuralmente específicos, sufren mínimos cambios estructurales y pueden dar lugar a un compuesto inactivo o con actividad biológica diferente, a veces inesperada.



La mayoría de ellos son de naturaleza orgánica aunque también se les suele encontrar de naturaleza inorgánica como son el Carbonato de Litio, además hoy en día se realizan mezclas de una molécula orgánica con radicales inorgánicos para el tratamiento de cáncer como cisplatino y carboplatino, etc.



2.3. PROPIEDADES DEL FÁRMACO QUE INFLUYEN EN SU ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

Un fármaco desde que es administrado hasta que es eliminado, sufre una serie de procesos en los que constantemente está atravesando membranas celulares, a lo cual se le denomina BIOTRANSPORTE y por lo tanto, los mecanismos que utiliza se llaman mecanismos de transporte.

El fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidos por la célula, sino que se limita a estimular o a inhibir los procesos propios de ésta,

primero debe asociarse a moléculas celulares con las cuales y en razón de sus respectivas estructuras moleculares, pueda generar enlaces de unión que casi siempre son reversibles. Si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en la molécula aceptora, puede hacerse irreversible. Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación constante y específica en la función celular, se denominan receptores farmacológicos.

Entre las moléculas celulares con capacidad de comportarse como receptores farmacológicos se encuentran, aquéllas dotadas para mediar la comunicación intercelular, es decir, los receptores que reciben la influencia de sustancias endógenas, como los neurotransmisores y cotransmisores, los neuromoduladores, las hormonas y otros mediadores endógenos que, liberados por una célula, tienen capacidad de influir sobre la actividad de otra. Todas estas sustancias codifican la señal que han de transmitir a través de su receptor.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular.

Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden desencadenar destacan:

a) Modificaciones de los movimientos de iones y, como consecuencia, de los potenciales bioeléctricos, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

b) Cambios en la actividad de múltiples enzimas, cuando el receptor está conectado a estructuras membranosas o intercelulares capaces de mediar reacciones químicas, como fosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítidos, etc.

c) Modificaciones en la producción y/o la estructura de diversas proteínas, en el caso de receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteicas.

El receptor presenta, por lo tanto, dos funciones fundamentales: unir al ligando específico y promover la respuesta efectora. Asimismo, para que el fármaco pueda ejercer un efecto sobre el organismo depende de varios factores como:

1) PROPIEDADES CONSTITUCIONALES

Dentro de estas propiedades se encuentran:

GRUPO FARMACÓFORO: Es la parte de la estructura química del fármaco que es responsable de la acción farmacológica.

GRUPO SUSTITUYENTE O DE TRANSPORTE: Es aquella parte de la estructura química responsable del comportamiento farmacocinético del fármaco. Dicho de otra manera, si a la estructura química se le altera el grupo farmacóforo se puede causar un cambio en el efecto farmacológico.

El grupo sustituyente puede modificar la duración del efecto del fármaco; duración corta o prolongada y participan en la localización de la acción del fármaco, mejora las propiedades organolépticas del fármaco, modifican toxicidad asociada al fármaco, también se puede generar una latencia de acción del fármaco (profármaco).⁴

Identificación del farmacóforo



Fig. 2.3. Se muestran fármacos en donde se observan sus propiedades constitucionales como el grupo farmacóforo.

⁴ Allinger, N. L. et. al., (1975), "QUÍMICA ORGÁNICA", Ed. Reverté, España, p. 377-381.

2) PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Existen diversos factores que pueden modificar la acción de los fármacos:

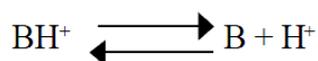
FACTORES BIOLÓGICOS: absorción, distribución y eliminación.

FACTORES NO BIOLÓGICOS: Usualmente los fármacos se disuelven en la bicapa lipídica y de ésta manera atraviesan la membrana pues son más solubles en ella.

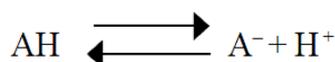
1. **Liposolubilidad:** depende de la cantidad de grupos polares que presente en relación con su tamaño. Asimismo, la solubilidad en agua y en lípidos dependerá del grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución) o la velocidad de eliminación.
2. **El grado de ionización:** Se utiliza para cuantificar el grado de absorción a través de las membranas.

Como los fármacos poseen en mayor o menor medida grupos polares, se comportan como ácidos o bases débiles:

Reacción de ionización para una base débil



Reacción de ionización para un ácido débil



El término ácido o base débil quiere decir que la sustancia no se disocia totalmente en sus iones, sino que existe un equilibrio entre la forma no ionizada (B, HA) más liposoluble y la forma ionizada (BH⁺, A⁻) menos liposoluble.⁵

⁵ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”, Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 34.

Si se conoce el pKa del fármaco (pH al cual se encuentra ionizado el 50% del fármaco) se puede calcular la proporción $[AH]/[A^-]; [BH^+]/B$ aplicando la ecuación de Henderson Hasselbach.

$$pKa = pH + \log (AH/A^-) \text{ (para ácidos débiles)}$$

$$pKa = pH + \log (BH^+/B) \text{ (para bases débiles)}$$

Mediante ésta fórmula se puede comprender el proceso atrapamiento iónico y muestra cuando un fármaco se encuentra en su forma ionizada para que exista una mejor absorción.

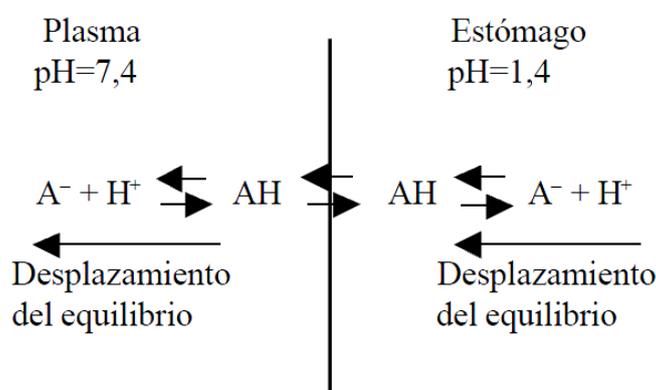


Fig. 2.4. Se observa que cuando dos medios biológicos separados tienen distinto pH, el fármaco, de acuerdo a su carácter ácido o básico, se concentrará en el medio en donde se encuentre predominando la forma ionizada, es decir la menos liposoluble.⁶

3. Grado de fijación a proteínas plasmáticas o la magnitud molecular pueden influir sobre la distribución del fármaco o sobre su eliminación.

En los fármacos ionizables, el paso a través de las membranas lipídicas está condicionado por su grado de ionización. Sólo la fracción de fármaco no ionizado, más liposoluble, es capaz de difundir pasivamente a través de la membrana.

⁶ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**, Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 34.

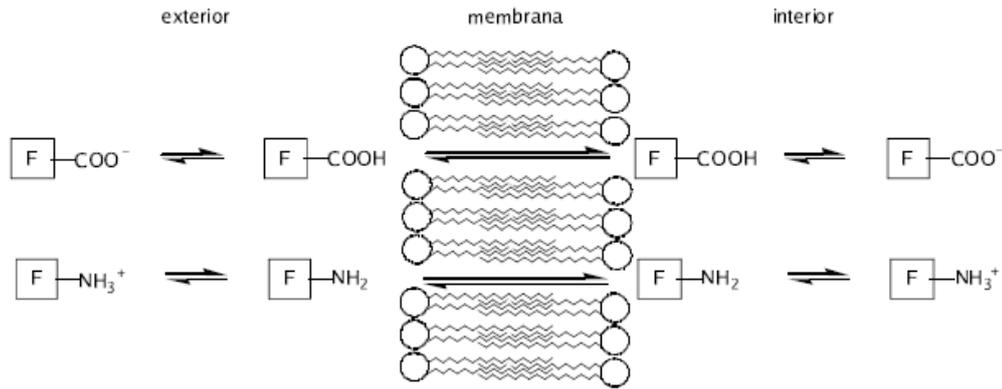


Fig. 2.5. Representación esquemática de la difusión pasiva de un fármaco con un grupo ionizable.

Así, la absorción de ácidos y bases depende de su constante de disociación (expresada como pKa y del pH del medio).

| | |
|---|--|
| $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]}$ $\% \text{ ionización} = \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOO}^-] + [\text{RCOOH}]} \times 100$ $\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pK}_a - \text{pH})}$ $\square = \text{grado de ionización} = \frac{\% \text{ de ionización}}{100}$ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> $\square = \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{pK}_a - \text{pH})} \quad (3.4)$ </div> | $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+]}$ $\% \text{ ionización} = \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+] + [\text{RNH}_2]} \times 100$ $\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)}$ $\square = \text{grado de ionización} = \frac{\% \text{ de ionización}}{100}$ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> $\square = \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)} \quad (3.5)$ </div> |
|---|--|

Fig. 2.6. Dedución del grado de ionización para ácidos y para bases.⁷

4. **Coefficiente de reparto:** El plasma es una disolución acuosa, la barrera celular representa una barrera lipídica.

El balance entre la hidrofilia, o solubilidad en el agua y la lipofilia = coeficiente de reparto **P**.

$$P = \frac{\text{solubilidad en } n\text{-octanol}}{\text{solubilidad en tampón fosfato (pH = 7,4)}}$$

⁷ PAGE C, (1998) “**Farmacología Integrada**” Harcourt, España, p. 606.

5. **Fijación a proteínas plasmáticas:** La albúmina sérica es una proteína que representa alrededor del 60% del total de proteínas plasmáticas y a ella se unen de forma no específica, pero en ocasiones de forma estereoselectiva, muchos fármacos, algunos en proporciones elevadas.

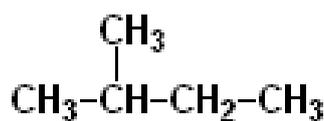
Asimismo, La glicoproteína ácida $\alpha 1$ muestra elevada afinidad frente a fármacos de naturaleza básica.

3) PROPIEDADES CONFORMACIONALES (DE TIPO CONFIGURACIONAL)

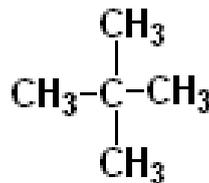
- a) Isomería estructural: las moléculas con la misma fórmula molecular, tienen un diferente arreglo en los enlaces entre sus átomos, es lo opuesto a los estereoisómeros. CIS-TRANS, SYN-ANTI



Pentano
(n-pentano)

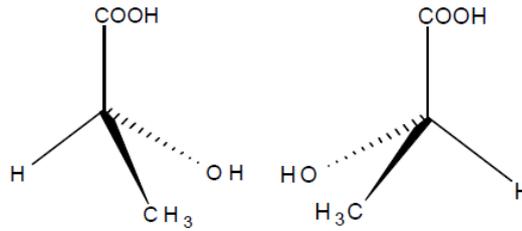


Metilbutano
(isopentano)



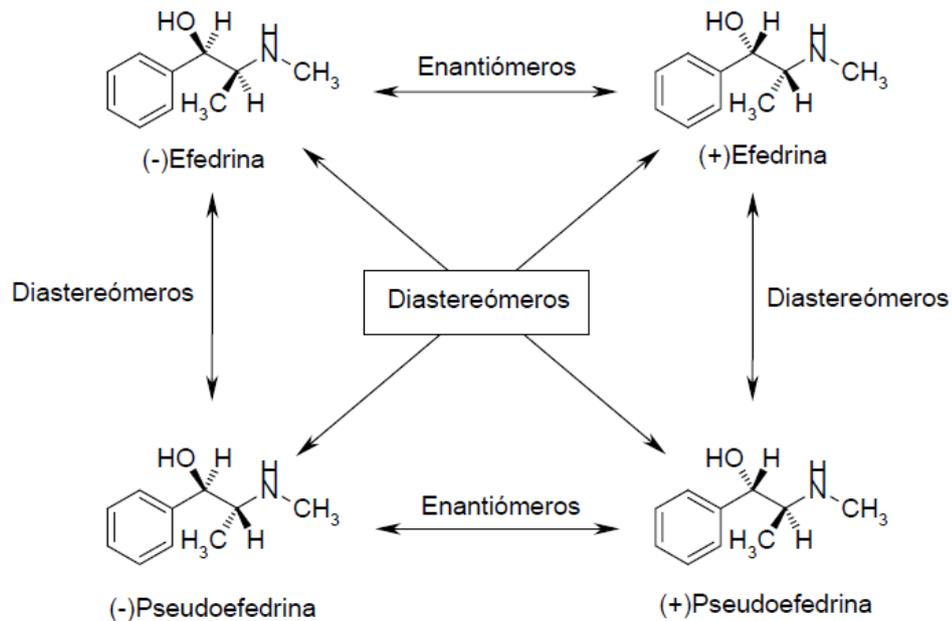
Dimetilpropano
(neopentano)

- b) Isomería óptica: Existen isómeros que poseen idénticas propiedades tanto físicas como químicas, diferenciándose únicamente en el distinto comportamiento frente a la luz polarizada. Un isómero desvía el plano de polarización de la luz hacia la derecha (**isómero dextro**), y el otro hacia la izquierda (**isómero levo**) en igual magnitud.

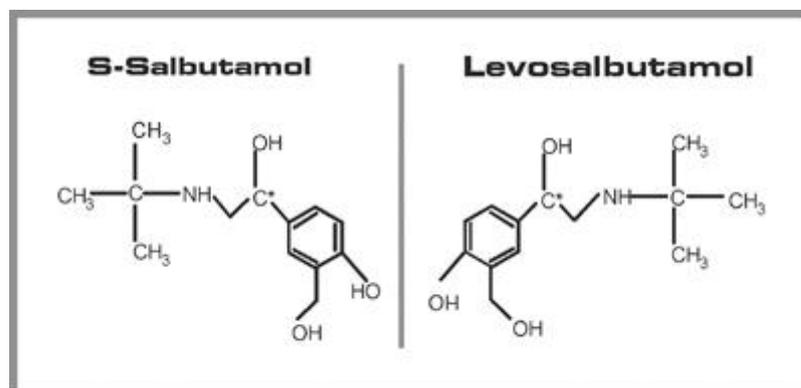


2.7. Configuración de los ácidos dextro y levo lácticos. Se observa que aunque gire la molécula sobre su eje vertical que pase por el enlace C-COOH, en ningún momento coincidirán los tres grupos restantes, es decir son dos compuestos diferentes.

c) Eutómero: Fármaco o enantiómero del fármaco que es la forma biológicamente activa.



d) Distómero: Forma de un fármaco con menor actividad biológica.



4) FACTORES QUE INFLUYEN EN SU ACCIÓN FARMACOLÓGICA:⁸

a) Dosis: Existen ciertos fármacos llamados de acción difásica, es decir que producen efectos opuestos con distintas dosis. Pero habitualmente los fármacos, con aumento de las dosis, producen solo efectos de intensidad mayor hasta cierto límite, y los efectos adversos, tóxicos que provocan las dosis altas no son, en general, sino extensión de la acción farmacológica habitual intensificada.

b) Absorción y excreción de los fármacos: La acción general de los fármacos, varía en su intensidad proporcionalmente a la velocidad de absorción. Por la misma razón, dicha intensidad de acción varía en forma inversamente proporcional a la velocidad de excreción y destrucción del fármaco en el organismo.

La intensidad de acción de los fármacos depende de las vías de administración. La administración intravenosa produce los efectos más rápidos pues alcanzan inmediatamente una concentración elevada en la sangre para pasar enseguida a los tejidos.

El tiempo de administración es importante tanto para la vía intravenosa como para la intramuscular o bien cualquier otra vía de administración del fármaco. Se sabe que la absorción en el tracto digestivo es más rápida en ayunas que después de las comidas. También es importante el momento del día en que se realiza la administración; así, un hipnótico tiene menos efecto durante el día que durante la noche.

c) Individuales: Se refieren al hecho de que no todos los individuos reaccionan igual ante un fármaco; debido a la variación biológica inherente a los seres vivos, que hace que no existan dos individuos iguales y que constituye una de las características fundamentales de los mismos.

⁸ PAGE C, (1998) "Farmacología Integrada" Harcourt, España, p. 606.

En el laboratorio de farmacología es posible reducir en cierta forma dicha variación si se eligen animales de la misma cepa, edad similar, peso y aun de la misma camada, sometidos a una dieta tipo y en similares condiciones ambientales; pero aun así existe una amplia variación individual en la respuesta de las fármacos.

La mejor forma de encarar este problema desde el punto de vista científico es aplicar los métodos estadísticos, es decir, aquellos adaptados a la dilucidación de datos afectados por múltiples causas y que se basan en la aplicación del cálculo de probabilidades y la teoría matemática de los errores.

d) Tolerancia: La tolerancia es una resistencia exagerada del individuo, inusitada, de carácter duradero, a responder a la dosis ordinaria de un fármaco. El mecanismo de la tolerancia puede depender de cuatro factores:

1. La absorción deficiente del fármaco en el tracto digestivo, tratándose de una pseudotolerancia pues el fármaco no penetra en el organismo y no alcanza a las células donde debe actuar.
2. Excreción rápida de la droga, tratándose de una pseudotolerancia, pues dicha eliminación rápida impide alcanzar una concentración efectiva del fármaco a nivel de los tejidos.
3. Rápida inactivación del fármaco en el organismo, tratándose aquí de una tolerancia verdadera, pues son las células de los tejidos las que metabolizan el fármaco.
4. Tolerancia celular, que es una tolerancia verdadera que consiste en una adaptación de las células del organismo al fármaco.

e) Intolerancia: Existen individuos susceptibles que responden en forma exagerada a un fármaco, en relación con la curva normal; cuando se trata de respuestas completamente inusitadas en este sentido, se habla de fenómenos de intolerancia o de idiosincrasia, según se refiera a cambios cuantitativos o cualitativos de dicha respuesta.

f) Alergias: Son respuestas extraordinarias, anormales completamente diferentes de la acción farmacológica normal y tienen como mecanismo una reacción inmunológica antígeno-anticuerpo.

g) Influencia de los estados patológicos: Existen procesos patológicos que influyen en la respuesta a los fármacos. Debido a que alteran su absorción o excreción.

h) Del fármaco: Propiedades físicas y químicas, que pueden modificar la acción farmacológica debido a la interacción de tipo molecular llevada a cabo en el organismo y a la vía de administración del fármaco.

UNIDAD 3: VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

3.1. DEFINICIÓN DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

- Se le llama así a las diferentes formas en que un medicamento se pone en contacto con el organismo para ejercer su efecto.
- Ruta de entrada o los medios por los cuales los fármacos son introducidos al organismo para producir sus efectos.

3.2. CLASIFICACIÓN Y EJEMPLOS DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN CON BASE EN LA IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA:

Las vías de administración se clasifican de diversas formas:

- a) De acuerdo con el sitio de acción en Local y Sistémica.
- b) De acuerdo por el lugar dónde pasa el fármaco, es decir por el tracto gastrointestinal, en enteral y parenteral.

LOCAL: Son aquellas en donde el fármaco produce los efectos en el sitio donde fue administrado. Ejemplos: Nasal, conjuntival, intramamaria, transdérmica (parches), rectal y vaginal. Más común en oftalmología y dermatología.

Es cuando se coloca el medicamento en contacto directo con el lugar en que debe actuar, pero a nivel de la superficie corporal o mucosas produciendo su efecto en forma local, con las sustancias muy liposolubles su acción suele ser sistémica.

SISTÉMICA: Se aplica cuando existe un blanco de acción de difícil acceso y ésta puede ser enteral o parenteral. Ejemplos:

ENTERAL: Se usa el tracto gastrointestinal para dar entrada al fármaco. Es decir, los fármacos son introducidos al organismo por los orificios naturales del cuerpo. Referente o relacionada al intestino o al tracto gastrointestinal.

- Oral
- Sublingual
- Rectal

Oral: Consiste en la administración del fármaco por la boca y su introducción al organismo por deglución.

En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo. Las formas de administración oral se subdividen, en función de su estado físico, *en formas líquidas y formas sólidas*. Ambas presentan ventajas e inconvenientes:

Ventajas: cómoda, sencilla, conveniente, común, económica, inocua, segura, permite la autoadministración

Desventajas: absorción irregular, pH, presencia de alimentos, destrucción enzimática, efecto de primer paso, destrucción por bacterias, falta de colaboración del paciente.

Las ***formas líquidas*** no plantean problemas de disgregación o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una acción terapéutica más rápida. Por el contrario no están protegidas, en caso de reactividad, frente a los jugos digestivos. Resultan de elección particularmente en niños.¹

Los líquidos para administración oral son habitualmente soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos disueltos en un vehículo apropiado. Los vehículos pueden ser:

¹ GENNARO A, (2003) "**Remington: the Science and Practice of Pharmacy**" 20a ed. Médica Panamericana, México-Argentina, p. 850.

- Acuosos: sirven para disolver principios activos hidrosolubles. Los más comunes son los **jarabes** (que contienen una alta concentración de azúcar, hasta un 64% en peso).

- Mucílagos: líquidos viscosos resultantes de la dispersión de sustancias gomosas (goma arábica, tragacanto, agar, metilcelulosa) en agua. Se usan, sobre todo, para preparar suspensiones y emulsiones.

- Hidroalcohólicos: los **elixires** son soluciones hidroalcohólicas (25% alcohol) edulcoradas utilizadas para disolver sustancias solubles en agua y alcohol.

Estas formas líquidas pueden contener también sustancias auxiliares para la conservación, estabilidad o el enmascaramiento del sabor del preparado farmacéutico (conservantes antimicrobianos, antioxidantes, tampones, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados).

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral más usuales son: jarabe (solución), elixir (solución), suspensión, suspensión extemporánea (aquella que, por su poca estabilidad, se prepara en el momento de ser administrada), gotas (principio activo concentrado), viales bebibles y tisanas (baja concentración de principios activos).

Las **formas sólidas**, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos. Además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabor desagradable e incluso regular la liberación de los principios activos.²

Formas orales sólidas:

A) Comprimidos: Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua

² GENNARO A, (2003) **“Remington: the Science and Practice of Pharmacy”** 20a ed. Médica Panamericana, México-Argentina, p. 850.

(comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

B) Cápsulas: Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contienen una unidad posológica de medicamento (contenido). En la mayoría de los casos la base del receptáculo suele ser de gelatina aunque, en ciertos casos, se añaden sustancias como glicerol o sorbitol para ajustar la consistencia. El contenido puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa y está constituido por uno o más principios activos, acompañados o no de excipientes.

C) Otras formas orales sólidas:³

- ◆ Polvos
- ◆ Granulados
- ◆ Sellos
- ◆ Píldoras
- ◆ Tabletas
- ◆ Pastillas oficinales
- ◆ Liofilizados

Es la más utilizada de todas las vías enterales y es la de elección para el tratamiento ambulatorio. El fármaco se ve sometido al proceso digestivo, de manera semejante al que sufren los alimentos. Entre las presentaciones (o formas farmacéuticas) más comunes para administración oral se encuentran los comprimidos, las grageas y las cápsulas. Dado que el fármaco ha de pasar por la circulación portal, existe la posibilidad de que sea parcialmente metabolizado por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica, siendo esto lo que se conoce como “Efecto de Primera Pasada” o “Efecto de Primer Paso Hepático”.⁴

³ GENNARO A, (2003) **“Remington: the Science and Practice of Pharmacy”** 20a ed. Médica Panamericana, México-Argentina, p. 850.

⁴ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al., (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**, Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 22-33.

La mayor parte de los fármacos administrados vía oral buscan una acción sistémica, tras un proceso previo de absorción entérica. En la absorción oral influyen factores fisiológicos (el pH, la cantidad y tipo de alimentos, la solubilidad del fármaco), también existen otras características del individuo (la superficie de absorción, la velocidad de tránsito intestinal, así como algunos procesos patológicos), que pueden modificar sustancialmente el proceso de absorción.

La administración de fármacos por vía oral tiene una serie de limitaciones como son: el pH ácido y las enzimas proteolíticas, que pueden llegar a destruir el principio activo antes de que alcance su lugar de acción. Además, algunos fármacos pueden ser irritantes de las mucosas, originando efectos secundarios y el consiguiente incumplimiento terapéutico. Por otra parte, muchos fármacos administrados por vía oral sufren un importante metabolismo hepático (Efecto de Primer Paso), lo que limita sustancialmente su administración por esta vía.

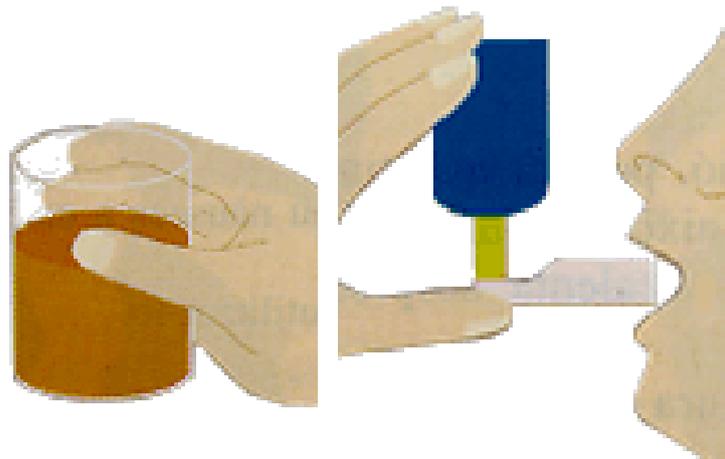


Fig. 3.1. Ejemplos de administración de fármaco por vía oral

Sublingual: Se refiere a la colocación de ciertas presentaciones de fármacos bajo la lengua, de tal manera que atraviesen la rica red venosa de la zona, pasando a la circulación. En general, se trata de fármacos relativamente liposolubles.⁵

En esta vía se recomienda para conseguir una acción terapéutica rápida de fármacos que, reuniendo las características anteriores, no puedan administrarse por vía oral por alguna de las siguientes razones:

- Posean un alto grado de metabolización hepática
- Se degraden por el jugo gástrico
- No sean absorbidos por vía oral.

Ventajas: evita efecto de primer paso hepático, absorción rápida, efecto rápido, epitelio delgado, gran irrigación.

Desventajas: área de absorción pequeña, no todos los medicamentos se pueden administrar por esta vía.

Rectal: Se refiere a la colocación de ciertas presentaciones de fármacos en el recto, para que pasen a la circulación por la red venosa hemorroidal. La absorción es local, rápida y se evita el efecto del primer paso hepático.

Ventajas: útil en pacientes que no pueden deglutir, en vómitos intensos, pacientes inconscientes.

Desventajas: irritación, incómodo, absorción irregular e incompleta (heces, bacterias), puede sufrir efecto de primer paso hepático.

⁵ CFr. Florez, Jesus. (1997) **“FARMACOLOGÍA HUMANA”**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, P. 54.

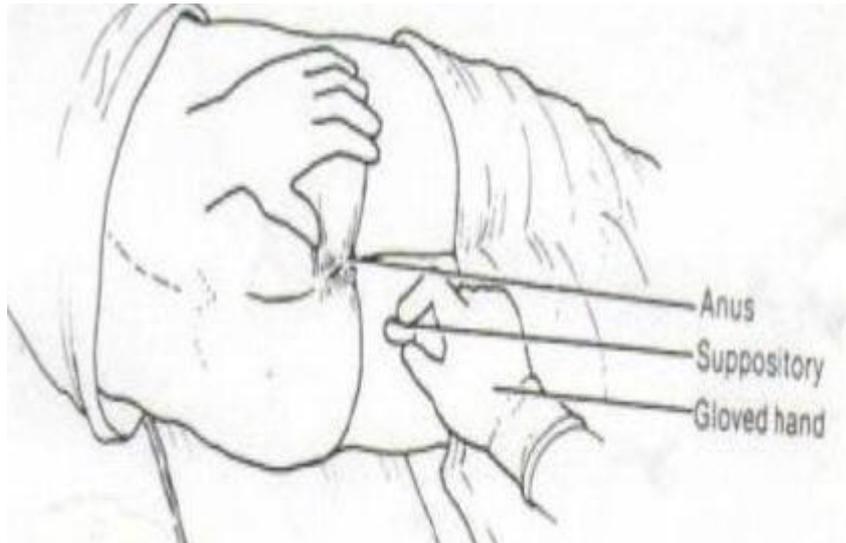


Fig. 3.2. Administración por vía rectal

La vía rectal puede utilizarse para conseguir efectos locales o sistémicos. En este último caso, sólo se debe considerar como una alternativa a la vía oral cuando ésta no pueda utilizarse, ya que la absorción por el recto es irregular, incompleta y además muchos fármacos producen irritación de la mucosa rectal. Uno de los pocos ejemplos en los que esta forma farmacéutica tiene una indicación preferente es el tratamiento de las crisis convulsivas en niños pequeños (diazepam).



Fig. 3.3. Administración de un fármaco por vía rectal.

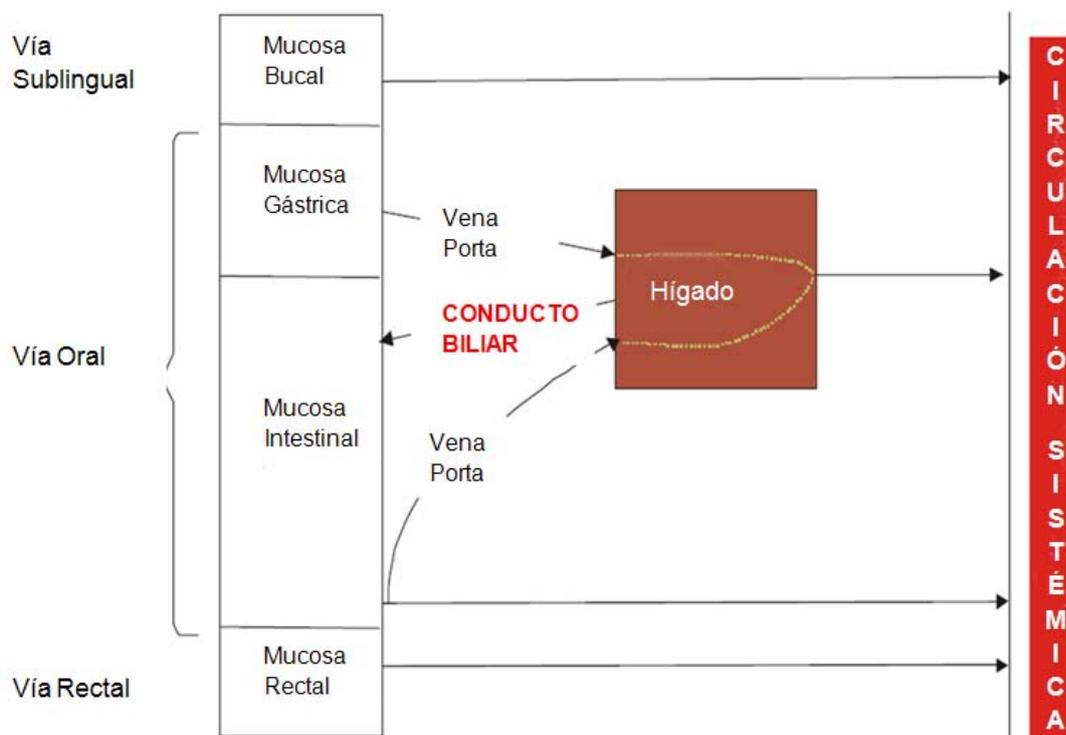


Fig. 3.4. Ejemplificación de administración sublingual, oral y rectal y cómo es el paso de los fármacos desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica.

PARENTERAL: Se refiere a todas aquellas vías en las que se evita el paso por el aparato digestivo, con especial referencia a los “inyectables”. El fármaco se introduce al organismo por vías en que se necesita colocar el fármaco en la circulación general o contacto directo con el lugar en que debe actuar, pudiendo producir una acción sistémica o local.

Ventajas: efecto rápido, útil en tratamiento de urgencias, absorción rápida, evitan efecto de primer paso hepático, útil en pacientes inconscientes.

Desventajas: asepsia, dolorosa, costosa, no permite la auto administración, requiere personal capacitado o entrenado.

Para introducir al organismo los fármacos, se requiere la utilización de una aguja hueca hipodérmica y con ella se crea un orificio no natural en el cuerpo. Diferente o paralelo al intestino o al tracto gastrointestinal.

Algunos ejemplos de vías de administración parenteral son:

- Intramuscular
- Intraperitoneal
- Subcutánea
- Intraarticular
- Intravasular
- Intrapleural
- Intravenosa
- Intraosea
- Intraarterial
- Intratecal
- Intracardiaca
- Intralinfática

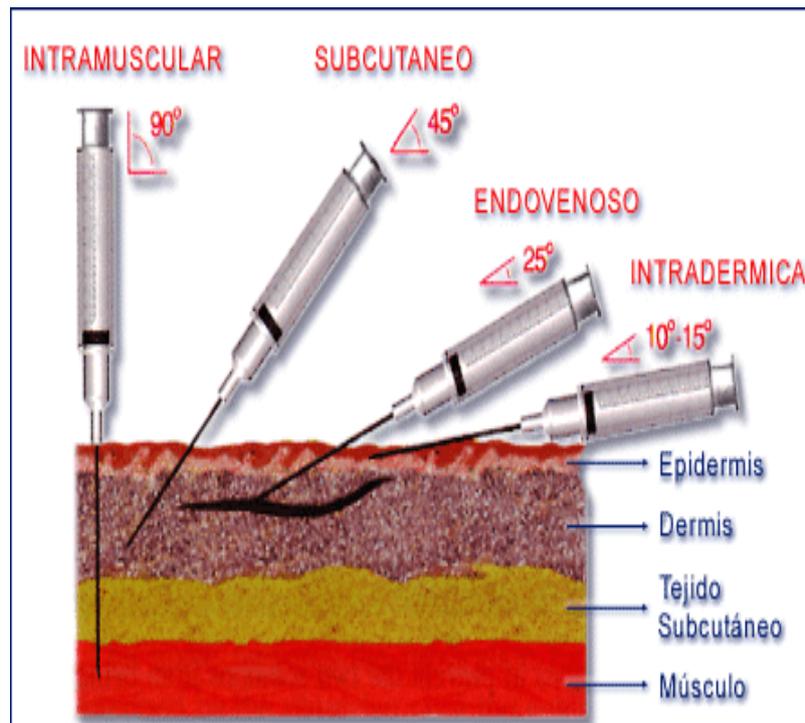


Fig. 3.5. Se muestran las diferentes capas de la piel y la forma de administración de un fármaco por vía parenteral.

Intravenosa: Vía parenteral por excelencia, implica la disolución del fármaco en un líquido (generalmente agua) o vehículo, junto con el cual se administra directamente en la circulación, por lo que no se produce el proceso de absorción y además se logran alcanzar altos niveles de medicamento en sangre.⁶

⁶ CFr. Florez, Jesus. (1997) **“FARMACOLOGÍA HUMANA”**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, P. 53

Proporciona un efecto rápido del fármaco y una dosificación precisa, sin problemas de biodisponibilidad. Puede presentar, graves inconvenientes, como la aparición de tromboflebitis (por productos irritantes, inyección demasiado rápida o precipitación en la disolución), así como problemas de incompatibilidades entre dos principios activos administrados conjuntamente en la misma vía.

intraarterial: Utilizada en el tratamiento quimioterapéutico de determinados cánceres; permite obtener una máxima concentración del fármaco en la zona tumoral, con unos mínimos efectos sistémicos.

Intramuscular: Amplia vascularización del tejido muscular, la cual pasará a la circulación por los capilares. Esta administración suele retardar un poco la absorción, por lo que se considera la posibilidad de formación de depósitos de los fármacos administrados, los cuales se van liberando lentamente a la sangre. No suelen administrarse más de 3 mililitros de volumen por esta vía.⁷

Se utiliza para fármacos no absorbibles por vía oral o ante la imposibilidad de administración del fármaco al paciente por otra vía. Numerosos factores van a influir en la biodisponibilidad del fármaco por vía IM (vascularización de la zona de inyección, grado de ionización y liposolubilidad del fármaco, volumen de inyección, etc.). Esta vía es muy utilizada para la administración de preparados de absorción lenta y prolongada como los de penicilina G procaína, o preparados hormonales.

La administración intraarterial se usa muy poco, casi siempre en relación con patología vascular a ese nivel.

Intracardiaca: es una forma especial de la intraarterial, usada muy raramente. Considera la administración del fármaco directamente al corazón.

⁷ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, p. 22-33.

Intratecal: se administra en la médula espinal y depende de su difusión a través de las meninges.

Intraperitoneal: se introduce el fármaco en la cavidad peritoneal y la difusión hacia la sangre es rápida debido a la gran superficie de absorción y su efecto no evita el efecto del primer paso hepático.⁸



Fig. 3.6. Administración intramuscular.

Subcutánea: Se explota la existencia de una rica red capilar en el tejido subcutáneo; suele ser más lenta la absorción que en la intramuscular. El medicamento se inyecta en el tejido conjuntivo laxo situado debajo de la piel. La cantidad oscila entre 0,5 y 2 mililitros.

De características similares a la anterior pero al ser una zona menos vascularizada, la velocidad de absorción es mucho menor. Sin embargo, dicha velocidad puede ser incrementada por distintos medios (añadiendo hialuronidasa o dando un masaje), o también disminuida (utilizando un vasoconstrictor como la adrenalina junto a un anestésico local). Esta vía es muy utilizada para la administración de insulina.

⁸ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, p. 22-33.

Epidural-Intratecal: El fármaco es administrado en el espacio subaracnoideo, es una vía especial, de uso más localizado, cuando se quiere evitar el paso por la barrera hematoencefálica para causar un efecto en el SNC.

Intradérmica: El fármaco se inyecta en la dermis, inmediatamente debajo de la epidermis. El volumen a administrar ha de ser muy pequeño (hasta 0,1 ml) y la absorción es lenta. Tras la inyección debe aparecer una pequeña ampolla o roncha en el sitio de aplicación.⁹

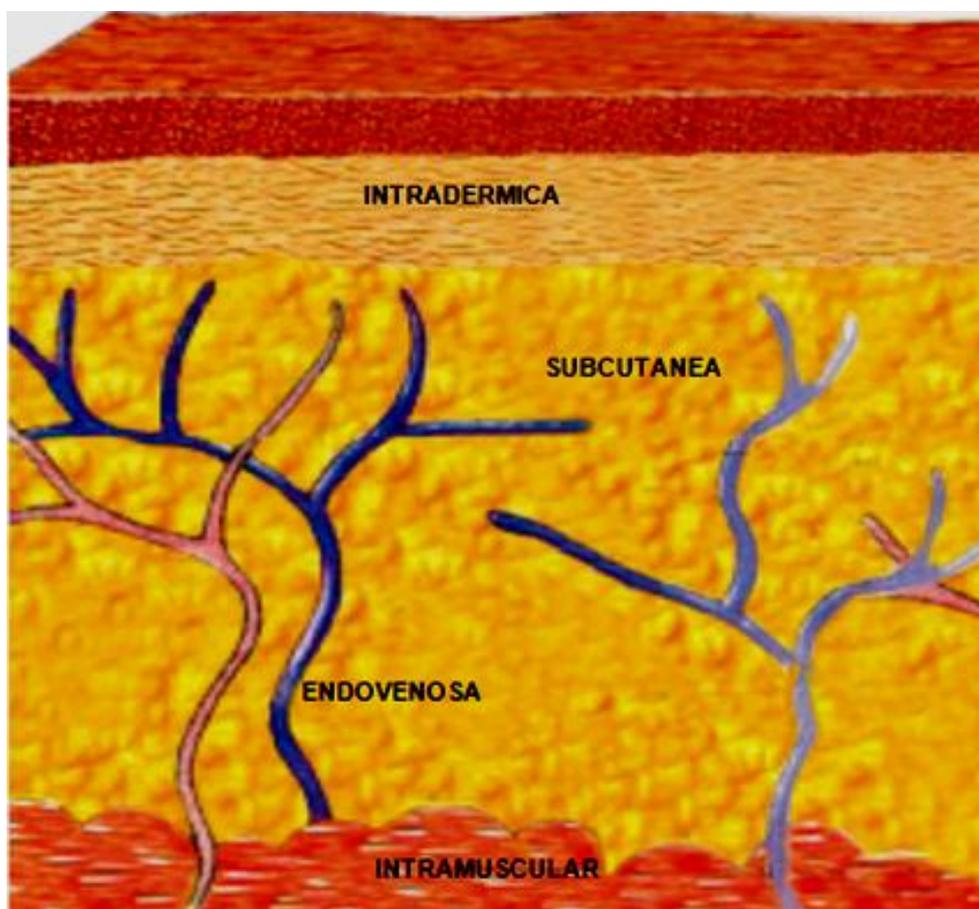


Fig. 3.7. Principales categorías de administración parenteral.

⁹ CFr. Florez, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, P. 54.

Vías Tópicas:

Consiste en la aplicación directa de fármacos sobre la piel y mucosas de orificios naturales. El objetivo de esta vía de administración es obtener efecto local en el sitio de la aplicación.

Ventajas: Disminuye reacciones sistémicas, efectos localizados.

Desventajas: Puede producir irritación, en algunas ocasiones no se puede regular la dosis.

La capa epidérmica queratinizada de la piel permite el paso de los fármacos liposolubles. La dermis es muy permeable y la penetración de los fármacos se facilita mediante su incorporación a vehículos que penetran en la epidermis. El sitio de administración de los fármacos es el mismo sitio en el que se pretende lograr su efecto. Naturalmente, para que esta administración pueda ser utilizada, el blanco del fármaco debe ser relativamente accesible, por lo que esta administración es particularmente útil en relación con preparados oftálmicos y dermatológicos, aunque pueden utilizarse otros.

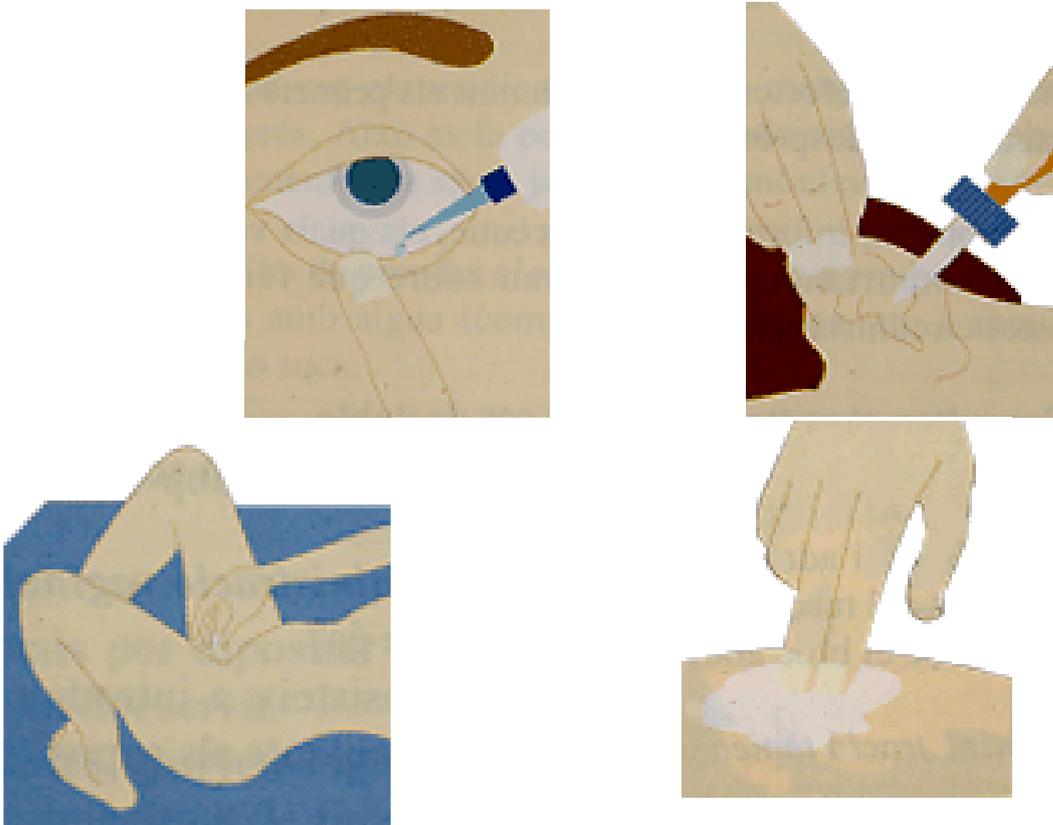


Fig. 3.8. Ejemplos de vías de administración tópica.

RESPIRATORIA Ó INHALATORIA: Los fármacos se administran en forma de gas, polvo ó líquidos, bien sea para obtener un efecto localizado (uso de broncodilatadores para el asma) o para que el fármaco difunda la barrera alveolo-capilar y pase a la circulación (anestésicos generales: gases o líquidos volátiles).¹⁰

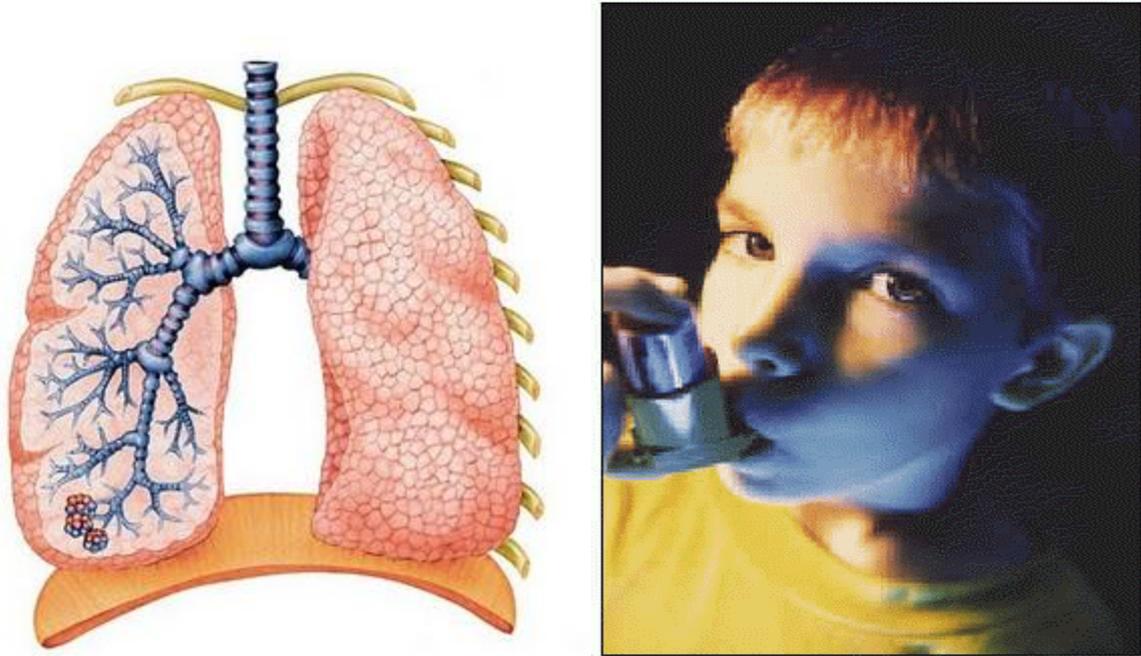


Fig. 3.9. Ejemplo de vía de administración respiratoria ó inhalatoria.

La mayoría de las veces se emplea la vía inhalatoria para conseguir una acción local del fármaco en diversos procesos patológicos pulmonares, de esta forma se consigue una acción rápida del fármaco y la disminución de sus efectos adversos. Sin embargo, en otras ocasiones, la vía inhalatoria es utilizada con el fin de que el fármaco alcance la circulación sistémica, ya que esta zona está muy vascularizada, evitándose el efecto primer paso hepático.

Existen distintos dispositivos para la administración de principios activos por vía inhalatoria como los: aerosoles, nebulizadores e inhaladores.

¹⁰ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **"FARMACOLOGÍA GENERAL"**. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, p. 22-33.

A) Los aerosoles son dispositivos que contienen soluciones o suspensiones de un principio activo, envasadas en un sistema a presión de manera que, al accionar la válvula, se produce la liberación del principio activo impulsado gracias a un agente propelente.

B) Los nebulizadores son dispositivos que al hacer pasar una corriente de aire generan partículas uniformes y muy finas del principio activo (líquido) en un gas. Este sistema permite que el fármaco penetre más profundamente en las vías aéreas

C) Los inhaladores de polvo seco, a partir del medicamento en estado sólido, se liberan partículas suficientemente pequeñas de forma sincrónica con la inspiración; la fuerza de la inhalación arrastra el producto.

Los grupos farmacológicos que más se utilizan para ser inhalados pertenecen al grupo de los antiasmáticos (agonistas β 2-adrenérgicos, corticoides...), los antibióticos (kanamicina), los preparados antianginosos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide) y agentes inmunizantes, etc.

PERCUTÁNEA: Ciertos fármacos pueden atravesar la piel, pero aún en condiciones muy favorables, lo hacen muy lentamente; de esta manera, al administrar fármacos sobre la piel se puede mantener un flujo más o menos continuo de los fármacos al organismo, si bien la magnitud de dicho flujo puede ser muy variable (parches de nicotina para calmar los síntomas de abstinencia de tabaco).

IONTOFORÉTICA: Es un método relativamente novedoso de administración de fármacos en el que se usa una corriente eléctrica directa o alterna para conducir moléculas cargadas a través de membranas biológicas, especialmente para alcanzar tejidos más profundos a través de la piel. El empleo eficaz de esta administración transdérmica depende crucialmente de las propiedades del fármaco, que ha de ser hidrosoluble, ionizable con una alta densidad de carga y administrado en dosis bajas; aunque los fármacos de bajo peso molecular son los ideales para el uso de esta técnica, la misma puede

aplicarse también a fármacos de tamaño importante. Aún se carece de los ensayos clínicos necesarios para recomendar formalmente esta técnica, si bien se han realizado pruebas con fármacos como la insulina, la vidarabina, la hialuronidasa, algunos corticoides, ciertos antimicrobianos y la lidocaína. Para el examen de ciertas sustancias presentes en la piel, se puede revertir la corriente eléctrica habitual para lograr lo que se conoce como “*iontoforesis reversa*”, misma que ha sido probada por ejemplo para medir los niveles de glucosa subdérmica en pacientes con diabetes.¹¹

La iontoforesis es una técnica reciente, aún en fase de desarrollo. Consiste en la colocación sobre la piel de dos electrodos que, por su orientación, hacen que un fármaco cargado, atraviese la piel a favor de un gradiente eléctrico al ser atraído por una carga distinta a la suya. De esta manera pueden ser administrados por vía percutánea fármacos antiinflamatorios cargados e incluso péptidos y proteínas como vasopresina e insulina, al ser fácilmente ionizables.

FONOFORÉTICA: se basa en el uso de ultrasonido, bien sea de manera continua o por pulsos, para lograr que ciertos fármacos, especialmente antiinflamatorios o analgésicos, puedan atravesar la piel intacta, llegando al tejido subcutáneo (administración transdérmica). Este método se basa aparentemente en la disgregación de los estratos superficiales de la piel, lo que permite el paso de sustancias a través de los mismos.

¹¹ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, p. 22-33.

3.3. ANÁLISIS DE LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN ANTERIOR.

| Vía | Absorción | Características |
|--------------------|--|--|
| Intravenosa (IV) | Se evita → Efectos casi inmediatos. Biodisponibilidad 100% | Muy rápida: Útil en emergencias. Permite administrar gran volumen líquido y controlar dosis. Mayor riesgo de efectos adversos. Dolorosa. Poco adecuada para administrar soluciones oleosas |
| Subcutánea (SC) | Muy rápida, y al utilizar soluciones acuosas es lenta y sostenida con preparaciones de depósito. Biodisponibilidad ≤ 100 % | Muy conveniente para preparaciones de depósito, permite la administración de microcristales o pellets, y en depósitos se absorbe el medicamento gradualmente para lograr un efecto sostenido. No pueden administrarse grandes volúmenes de líquido (0.5-2ml). Posible dolor o necrosis por irritación. |
| Intramuscular (IM) | Rápida de soluciones acuosas. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito. Biodisponibilidad ≤ 100 % | Permite administrar volúmenes moderados, así como sustancias oleosas. Dolorosa. Se utilizan vehículos acuosos u oleosos y pueden ser emulsiones o suspensiones. No inyectar volúmenes mayores de 5ml pues causa dolor. |
| Oral (VO) | Variable, depende del estado funcional del tracto gastrointestinal, el pH, la ingestión de alimentos, etc. Biodisponibilidad < 100 % | Segura, económica, sencilla, cómoda, sin dolor Requiere que el paciente esté consciente. La absorción puede ser muy variable y por lo tanto un efecto lento. |
| Tópica | Efectos locales o sistémicos, depende de la liposolubilidad del fármaco pero en su mayoría es lenta | Ventajas: permite la aplicación directa en el sitio afectado, se pueden aplicar altas concentraciones de Fármaco en la lesión y es sencilla (autoadministración). Desventajas: no se alcanzan las concentraciones requeridas de fármaco en capas profundas de la piel, se debe combinar con otra vía, pueden aparecer efectos indeseables por absorción cutánea. |

| | | |
|---|---|--|
| Sublingual | Debajo de la lengua existe una rica vascularización y esto hace que el proceso de absorción sea significativo y se evita el efecto del primer paso. | Sencilla, cómoda, autoadministración, efecto rápido. Sólo se administran fármacos liposolubles, no ácidos y sin mal sabor. |
| Rectal | La absorción evita el efecto del primer paso hepático. | Ventajas: absorción rápida y se puede utilizar si no se puede ingerir medicamento o si esta inconsciente. Desventajas: absorción irregular e incompleta, no es cómoda. |
| Intradérmica | Lenta | Administración de líquido muy pequeña, se utiliza para pruebas alérgicas, cutáneas, etc. Puede producir lesiones cicatriciales en la piel. |
| Intratecal | Se evita el paso por la barrera hematoencefálica | Sólo es para casos especiales y permite alcanzar las concentraciones requeridas en el SNC. Puede producir meningitis. |
| Epidural, intraarterial, intraarticular e intraperitoneal. | Rápida en todos los casos | Sólo casos especiales y depende de la vía para administrar la cantidad de volumen y efecto deseado. Algunas pueden producir hematomas y artritis séptica. |
| Respiratoria ó inhalatoria | Rápida debido a la gran superficie del epitelio alveolar | Sólo dosis pequeñas, no hay dosificación exacta, puede producir efectos indeseables. |
| Percutánea | Absorción programada para provocar un efecto constante | Evita el efecto de primer paso. Obtener niveles plasmáticos estables y reduce los efectos indeseables. Sólo se utiliza para tratar pacientes crónicos, útil para fármacos liposolubles y de pequeña masa molecular. |

Cuadro 3.10. Muestra de manera resumida las principales vías de administración, su absorción, sus ventajas y desventajas.¹²

¹² CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, p. 22-33.

A continuación se muestra un esquema en donde se señala el recorrido de un fármaco administrado por vía oral y otro por vía intravenosa, así como sus posibles beneficios de cada vía de administración.

Evitan el paso hepático:

- Vía sublingual
- Vía endovenosa
- Vía oral-enteral: Pasa por el hígado y se metaboliza para recién llegar a los tejidos donde harán efecto.

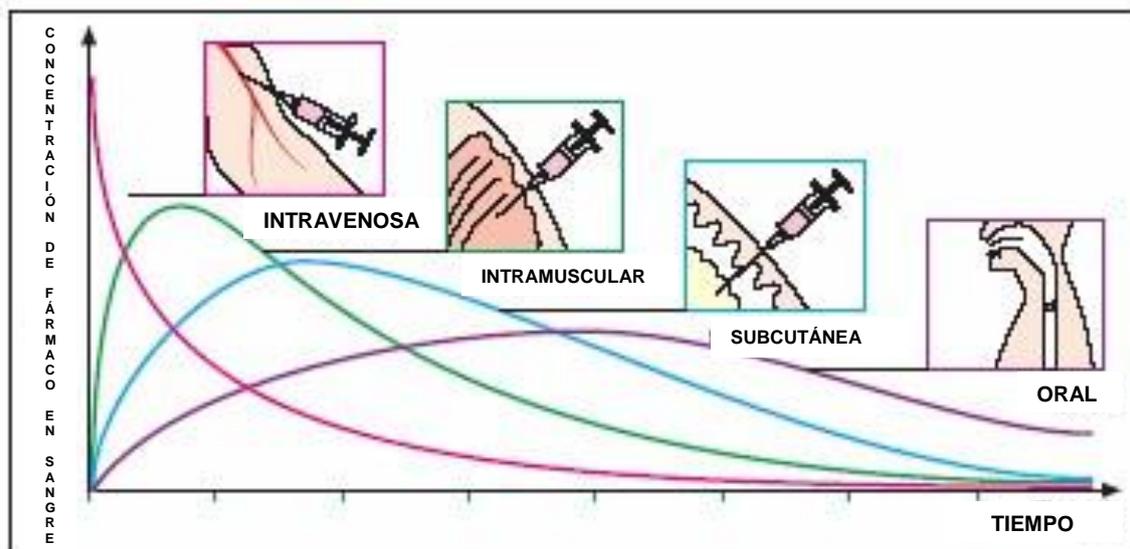
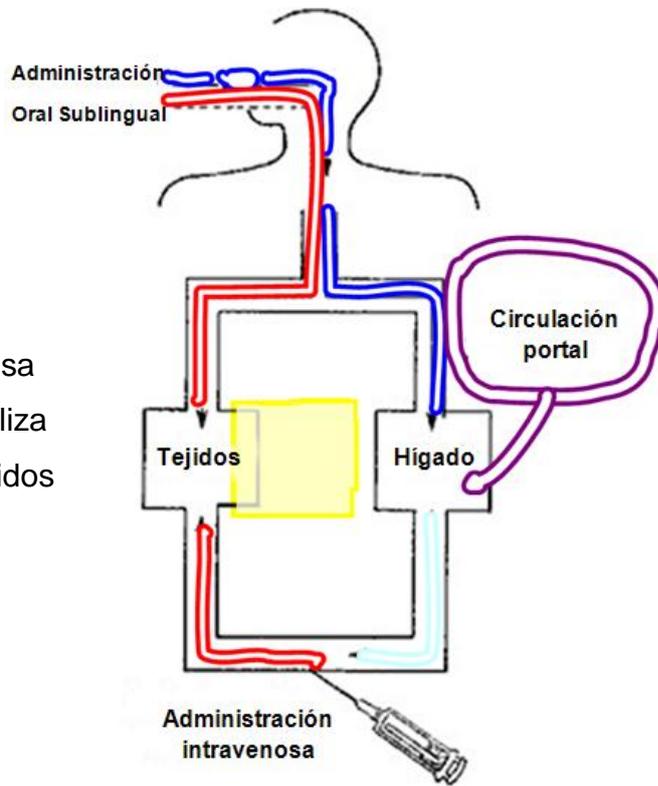


Fig. 3.11. Gráfica de vías intravenosa, intramuscular, subcutánea y oral en comparación tiempo vs concentración de fármaco en sangre.

UNIDAD 4: FARMACOCINÉTICA.

4.1. DEFINICIÓN DE FARMACOCINÉTICA.

FARMACOCINETICA:

Es la parte de la Farmacología que estudia la evolución, es decir, las concentraciones del fármaco en el organismo, en función del tiempo y de la dosis. Trata, desde un punto de vista dinámico y cuantitativo, los fenómenos que determinan la disposición de un fármaco en su lugar de acción a partir de la forma de dosificación bajo la cual se administra: absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción o eliminación de los medicamentos. Estos factores (incluida la forma de dosificación), determinan la concentración de un fármaco en su lugar de acción, de la cual dependen en gran parte sus efectos terapéuticos.¹

Estudia el recorrido y transformaciones bioquímicas que sufre un fármaco dentro del organismo, desde el momento en que se administra una dosis de este y llega a la circulación, aparece cualquier efecto terapéutico o tóxico y se depura, para esto se llevan a cabo varios procesos fisicoquímicos que son llamados farmacocinéticos como los de: absorción, distribución, biotransformación y excreción de un fármaco.

Estos procesos influyen y tienen relación con la concentración del fármaco en diferentes sitios del organismo, con sus efectos farmacológicos y/o tóxicos, los que pueden modificarse cuando el individuo esta bajo diferentes condiciones fisiopatológicas.²

¹ CFr. HEINZ, Lüllmann, M.D. et. al. (2000) **“COLOR ATLAS OF PHARMACOLOGY”**. Ed. Thieme Stuttgart. 2a ed. Germany, p. 44-50.

²CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO”**, P. 13. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

Etimológicamente Farmacocinética se deriva de la palabra *pharmakon*, el cual comprende el estudio del paso de los fármacos a través del organismo y cinética implica movimiento, por lo que esta rama de la Farmacología se ocupa del estudio de como se mueven las moléculas de los fármacos o sus metabolitos en el organismo.

La farmacocinética incluye el conocimiento de los mecanismos de *absorción* de los fármacos, como atraviesan las membranas celulares desde las distintas vías de administración, los mecanismos de *transporte plasmático*, *la distribución del fármaco en el organismo*, cómo se metabolizan o biotransforman y los mecanismos de eliminación o excreción.

El concepto de farmacocinética incluye también el conocimiento de parámetros tales como el volumen aparente de distribución de un fármaco, que surge de relacionar la dosis administrada con la resultante concentración plasmática alcanzada por el fármaco, dato útil para calcular la dosis inicial de carga, de dicho fármaco. Otro concepto es el de clearance, aclaramiento del fármaco o depuramiento plasmático que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado del fármaco por unidad de tiempo.³

Como se mencionó previamente, el conocimiento de la farmacocinética de un fármaco es indispensable para poder llevar a cabo una terapéutica racional. Resulta por otra parte que quien prescribe un fármaco tiene obligación de conocer los parámetros farmacocinéticos más importantes del mismo, ya que a partir de la prescripción asume totalmente la responsabilidad de lo que ocurra con el paciente como consecuencia de la administración de éste.

En consideración a estos conceptos, el estudio de la Farmacocinética y sus principales parámetros constituye una importante fracción de la Farmacología médica.

³ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., “**FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO**”, P. 13. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v1.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS.

El proceso de paso a través de las membranas celulares recibe el nombre genérico de Permeación y puede estar o no mediado por el uso de energía, a través de la ruptura hidrolítica del Trifosfato de Adenosina (ATP). En el primer caso, se habla de procesos de transporte activo, mientras que, en el segundo los procesos se denominan de transporte pasivo.

Las membranas biológicas están compuestas por una matriz de fosfolípidos en la que se encuentran, más o menos inmersas, cierta cantidad de proteínas (y glicoproteínas).⁴

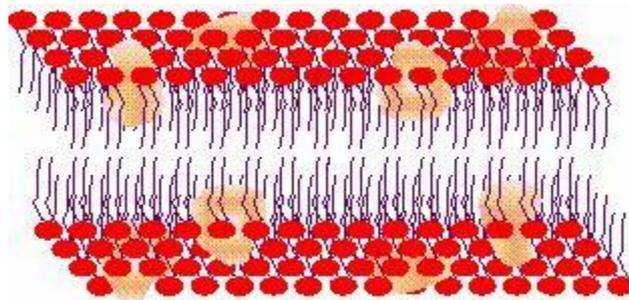


Fig. 4.1. Membrana biológica.

Los fosfolípidos son sustancias anfipáticas, compuestas por una “cabeza” polar y una “cola” apolar, que tienden, respectivamente a mantener o a rechazar la interacción con el medio acuoso que las circunda. Dada esta composición especial, estas sustancias tienden, de manera espontánea, a asumir una conformación en la cual la exposición de los grupos apolares al medio hidrofílico se minimice, mientras que la de los extremos polares con dicho medio se mantiene favorecida tanto como sea posible. En general, pueden describirse los siguientes procesos:

⁴ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO”**, P. 831. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

4.2. ABSORCIÓN.

Comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla.⁵

- a) Se denomina absorción al paso de un fármaco desde el exterior al medio interno. Existen cuatro factores que determinan la absorción de un fármaco: concentración, solubilidad, área de la superficie absorbente e irrigación de los tejidos donde se esté administrando el fármaco.

- b) Paso de un fármaco desde el sitio de administración al torrente sanguíneo. La administración implica la manera por la cual el fármaco es *introducido* al organismo.

⁵ CFr. Florez, Jesus. (1997) “FARMACOLOGÍA HUMANA”. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 47.

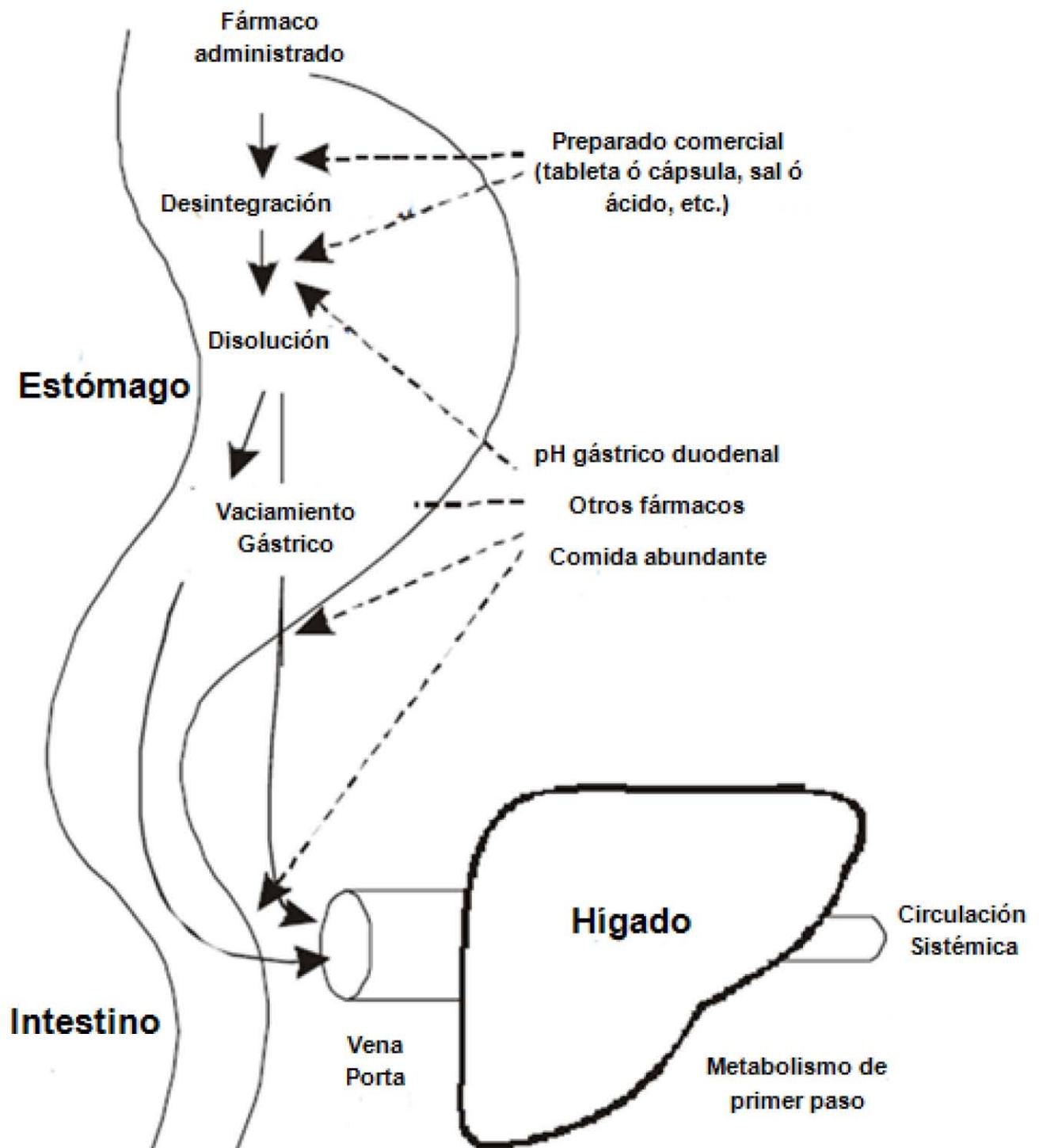


Fig. 4.2. Muestra cómo los preparados farmacéuticos sólidos suelen desintegrarse antes de ser absorbidos. Se aprecia cómo deben pasar primero por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, lo cual puede afectar la biodisponibilidad o la absorción del fármaco.

Los determinantes de la absorción son:⁶

a. Características fisicoquímicas del fármaco. Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que junto con su pKa, condicionan el grado de ionización.

b. Características de la preparación farmacéutica. Para que el fármaco se absorba, debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve.

c. Características del lugar de absorción. Dependen de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción.

d. Eliminación presistémica y fenómeno «primer paso». Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica.

e. Ley de Fick. Es una ley cuantitativa en forma de ecuación diferencial que describe diversos casos de difusión de materia o energía en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico.

f. Sitio de Absorción:

- i. **Superficie:** como lo indica la Ley de Fick: la absorción será tanto mayor cuanto mayor sea el área implicada en el proceso de intercambio.
- ii. **Flujo sanguíneo:** ya que una gran vascularización permite el paso más rápido a la circulación.

⁶ GOODMAN L, Gilman A, (2003) “Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics” 10a ed. McGraw –Hill Interamericana, México, Vol. 2.

g. Fármaco:

- i. **Solubilidad:** Aparte de la propia del fármaco como tal, debe señalarse la influencia de la preparación farmacológica (“forma farmacéutica”); misma que puede implicar cambios importantes en la absorción por permitir, entre otras cosas, grados diversos de solubilidad
- ii. **Concentración:** descrita por la Ley de Fick un mayor gradiente de concentración favorecerá los procesos de transferencia.

h. Transferencia de sustancias a través de membranas: Es el proceso por el cual un medicamento se introduce desde el exterior del organismo hasta llegar al torrente circulatorio, para que esto sea posible, debe pasar a través de varias membranas que están constituidas por un modelo lipoproteico, que solo permite el pasaje de las sustancias liposolubles y es impermeable para las sustancias hidrosolubles, las cuales solo pueden atravesar la membrana celular por los poros, si tienen un tamaño molecular pequeño o por los espacios celulares. La eficiencia de la absorción difiere según la vía de administración.

Es importante mencionar que la absorción se puede dar de diferentes mecanismos bioquímicos:

1) Difusión pasiva

(Las sustancias liposolubles se disuelven en el componente lipideo de las membranas celulares, y las hidrosolubles, de bajo peso molecular, pasan a través de poros o canales). No requiere de energía y las moléculas pasan a favor o en contra de un gradiente de mayor a menor concentración o viceversa lo cual genera una mayor presión.

La liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no difunde a través de la membrana, mientras que la forma no ionizada difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de ella. La mayoría de los fármacos son electrolitos débiles que están más o menos ionizados dependiendo de su pKa, es decir, del logaritmo negativo de la constante de

ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]} \right)$$

Para ácidos:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]} \right)$$

Para bases:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]} \right)$$

La forma no ionizada difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará.

Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (la sangre respecto a la luz intestinal, orina, leche, saliva o líquido prostático), se producirá una acumulación del fármaco en el lado en que haya mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa.

2) Difusión acuosa

Es el paso de las sustancias a través de los poros de las membranas celulares y deben tener un peso molecular pequeño.

También es el paso de los medicamentos a través de los espacios intercelulares (capilares), por donde llegan a pasar sustancias de muy bajo peso molecular.

3) Difusión lipídica

Es el paso de las sustancias a través de las membranas celulares (lipoproteicas), el fármaco debe disolverse en los lípidos de la membrana, afectando el gradiente de concentración.

Las moléculas son más liposolubles en la membrana celular cuando no están ionizadas y difunden fácilmente, más hidrosolubles cuando están ionizadas y no difunden.

El pH del medio determina el grado de ionización y de difusión lipídica.

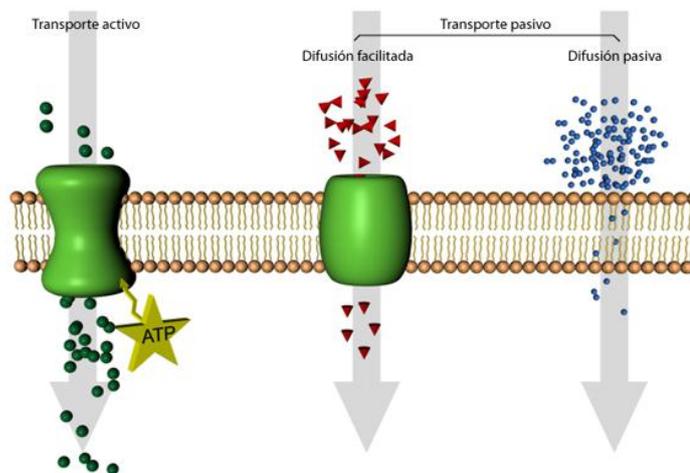


Fig. 4.3. Diferentes procesos de difusión que se llevan a cabo en la membrana.

4) Difusión facilitada

Utiliza una proteína transportadora, como en el transporte activo, pero en este caso el transporte se realiza a favor de un gradiente de concentración y no se consume energía; esta difusión puede saturarse e inhibirse competitivamente, como sucede con el transporte de glucosa en la membrana de los hematíes.

Para ingresar un fármaco debe ser transportado por acarreadores especiales en la membrana celular, los mecanismos de difusión por transportadores puede ser saturable e inhibida y en este caso, la difusión facilitada se realiza a favor de un gradiente de concentración.

Los procesos de difusión en general se rigen por la Ley de Fick:

LEY DE FICK: La velocidad de difusión es igual a una constante propia del fármaco, de una superficie extensa.

$$V = \frac{KA (Cf - Ci)}{d}$$

Donde:

K= cte. del fármaco (calidad farmacológica propia del fármaco)

A= área o superficie de absorción

(Cf-Ci)= gradiente de concentración final menos inicial

d= grosor de la membrana

NOTA: Mientras se trate de un fármaco ideal ésta constante va a ser cada vez más alta y esto depende de su estructura, constitución, etc.

Asimismo, en la ley de Fick se indica que el flujo a través de una membrana es:

- Directamente proporcional al gradiente de concentración, representado por la diferencia Cf – Ci (Concentración final menos Concentración inicial) e implica que cuando las concentraciones se igualen, el flujo cesa.
- Directamente proporcional al área de intercambio, a mayor superficie, mayor velocidad de flujo.
- Directamente proporcional al coeficiente de permeabilidad, que es una forma de resumir las características físicas y químicas de los fármacos relacionadas a su capacidad para atravesar membranas (liposolubilidad, peso molecular).
- Inversamente proporcional al espesor de la membrana por atravesar; mientras mayor sea este, menor es la velocidad de flujo.

5) Transporte activo

De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente electroquímico. Requiere consumo de energía procedente del metabolismo celular, por lo que está íntimamente acoplado a una fuente de energía, como la hidrólisis de ATP. Con frecuencia, el transporte de la molécula se asocia al de iones (como H⁺ o Na⁺), que pueden ser transportados en la misma dirección o en dirección contraria, Esta modalidad de transporte:

a) Debe ser saturable a una concentración que ocupe todos los puntos de fijación de la proteína transportadora.

b) Debe permitir la posibilidad de una inhibición competitiva con sustancias afines.

c) Puede ser inhibida por mecanismos o sustancias que interfieran con la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos como el cianuro), por sustancias que interfieran con las proteínas transportadoras y por la carencia de sustancias necesarias para la síntesis o funcionamiento de las proteínas transportadoras.⁷

6) Transporte activo simple

Se realiza para el traslado de una sustancia de menor concentración hacia el lugar de mayor concentración y gastando energía, esto no sucede generalmente con los fármacos. Se realiza en contra de un gradiente electroquímico o de concentración, con consumo de energía.

Características:

- Fármaco ionizado
- Tamaño molecular 8 \AA^0
- Protonado
- Requiere de los mecanismos naturales de transporte (Na^+ , Mg^+ , K^+ , Zn^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+)

7) Transporte especializado

Es muy similar al anterior, pero el gasto de energía es menor, además requiere que el transportador tenga las siguientes características:

- Alta especificidad
- Debe existir un reconocimiento de afinidad química
- Es saturable

⁷ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., “**FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO**”, P. 19. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

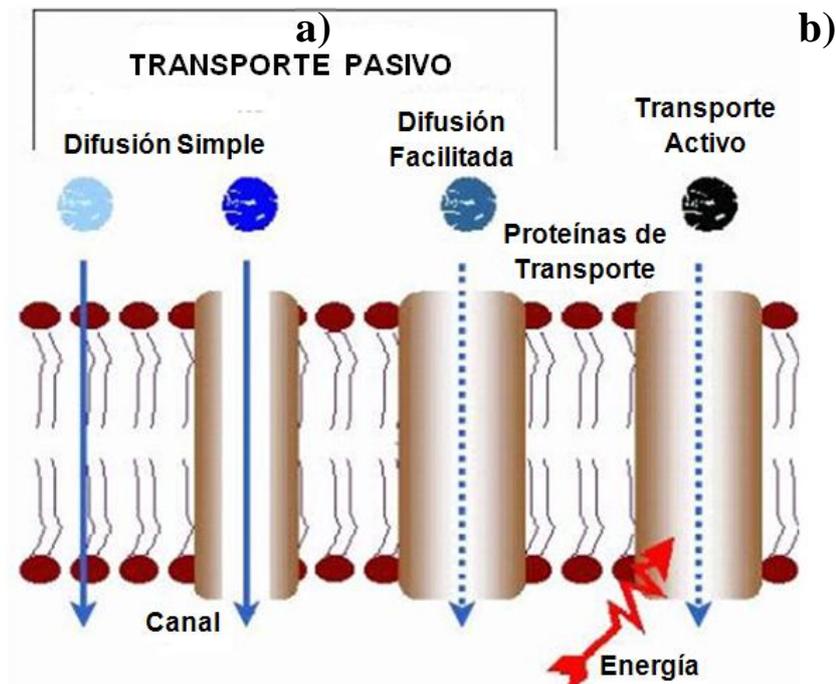


Fig. 4.4. Ejemplos de absorción mediante diferentes mecanismos bioquímicos: a) Transporte pasivo (no requiere de energía); b) Transporte activo (requiere de energía).⁸

8) Pinocitosis (Endocitosis / exocitosis)

La endocitosis se produce cuando un fármaco es de muy alto peso molecular debe ser atrapado, englobado por movimientos ameboides de la membrana celular y transportarlo al interior de la célula, liberándose por desintegración de la membrana de la vesícula formada.

La exocitosis es el proceso contrario a la endocitosis y sirve para secretar sustancias celulares hacia su exterior.

Lo llevan a cabo:

- Proteínas pequeñas
- Complejo B₁₂
- Complejo extrínseco en donde el ácido fólico forma parte⁹

⁸ CARMINE, Pascuzzo-Lima, “FARMACOLOGÍA BÁSICA”, Decanato de Ciencias de la Salud-UCLA, Vol. I.

⁹CFr. CARMINE, Pascuzzo-Lima, “FARMACOLOGÍA BÁSICA”, Decanato de Ciencias de la Salud-UCLA, p. Vol. I.

9) Filtración

A favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de algunos capilares sanguíneos, donde los fármacos pasan del intersticio a los capilares, de los capilares al intersticio o de los capilares al túbulo proximal renal a través de hendiduras existentes entre las células.

La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar y coloidosmótica, en su parte venosa.

| ZONA | ABSORCIÓN | MECANISMO BIOQUÍMICO | OBSERVACIÓN |
|--------------------------|------------------------------------|---|---|
| Bucal | Mucosa bucal | Difusión | Mecanismo de 1er paso, no irritante |
| Sublingual | Mucosa sublingual | Difusión | No hay efecto de 1er paso |
| Estómago | Mucosa estomacal | Difusión, transporte activo (bomba H ⁺ , Cl ⁻) | Hay mecanismo de 1er paso, no irritante al estómago |
| Intestino delgado | Duodeno, yeyuno, íleo | Transporte activo simple y especializado, filtración, difusión pasiva y facilitada, Pinocitosis | Hay efecto de 1er paso |
| Intestino grueso | Colón transverso y descendente | Difusión pasiva y facilitada, transporte activo | Hay efecto de 1er paso, no irritante |
| Intramuscular | Musculo | Difusión, transporte activo y filtración | No hay efecto de 1er paso, no irritante |
| Subcutánea | Zona subcutánea | Difusión y transporte activo | No hay efecto de 1er paso |
| Respiratorio | Mucosa nasal y alveolos pulmonares | Difusión con $C_p = \frac{\text{aire}}{\text{agua}}$ | No irritante |
| Ocular | Mucosa ocular | Difusión | No irritante |
| Ótica | Oído medio | Difusión | No irritante |
| Vagina uretral | Vagina y uretra | Difusión | No irritante |
| Tópica | Epidermis y dermis | Difusión | No irritante |

Tabla. 4.5. Síntesis de las principales zonas de absorción en diferentes partes del cuerpo, así como los procesos bioquímicos que ocurren cuando se efectúan.

4.3. DISTRIBUCIÓN.

Es el proceso por el cual un medicamento llega a diferentes regiones del cuerpo, gracias al sistema circulatorio y a su fijación con las proteínas, pasando a través de diferentes mecanismos de difusión y coadyuvados por la presión arterial pasa nuevamente por las diferentes membranas celulares, paredes capilares (poros, espacios intersticiales) llegando así al líquido intersticial y órganos blanco.¹⁰

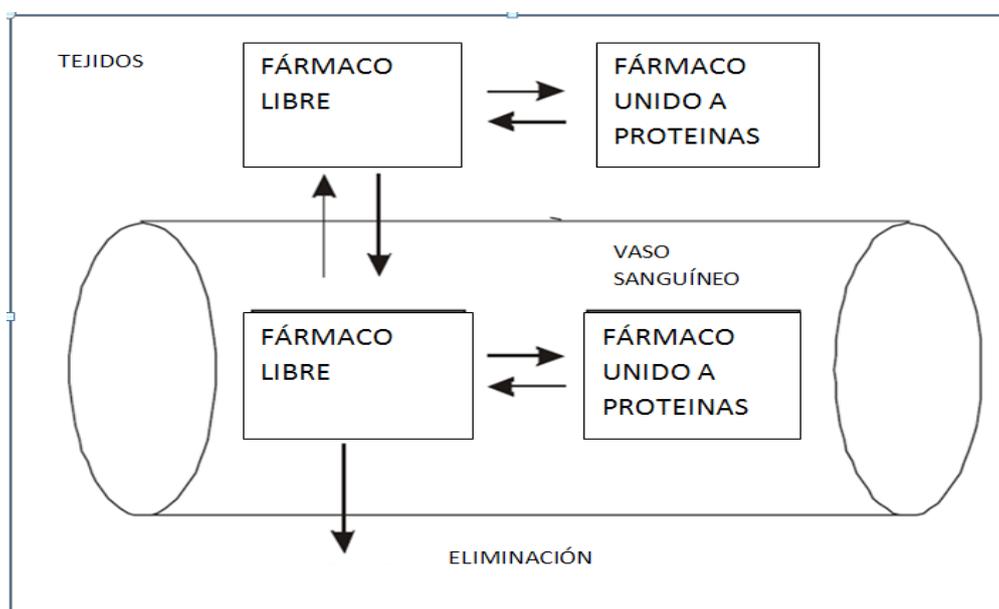


Fig. 4.6. Se muestra cómo mediante el proceso de distribución, el fármaco alcanza el líquido extravascular, los tejidos y el sitio de eliminación.

El fármaco, una vez absorbido, se distribuye entre la sangre y los tejidos, pasando a través de varias membranas biológicas y uniéndose a diversos biopolímeros. La farmacocinética considera al organismo dividido en compartimentos virtuales en los que el medicamento está distribuido uniformemente. El número de compartimentos dependerá de la naturaleza del fármaco. Si éste no presenta afinidad por ningún elemento orgánico y se distribuye por toda el agua corporal, se trata de un modelo de distribución monocompartamental. (Ver fig. 3.5 y 3.6 Unidad 5).

¹⁰ CFr. Florez, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 47.

Por el contrario, si el fármaco no se distribuye instantáneamente o lo hace de forma heterogénea, se hablará de un modelo de distribución multicompartmental (Ver fig. 3.7, 3.8 y 3.9 Unidad 5). En la sangre, los fármacos se encuentran en estado libre, fijados a las proteínas plasmáticas o unidos a los eritrocitos. La fracción activa es la libre.

La llegada y fijación del fármaco a los tejidos donde ejerce su acción depende de: la diferencia de concentración de fármaco entre la sangre y el tejido, el tamaño, la liposolubilidad, el grado de ionización y la unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo que reciba el tejido, el diámetro capilar, las características de la barrera que ha de atravesar (la barrera hematoencefálica y la placentaria dificultan el paso de sustancias hidrofílicas), así como la solubilidad del fármaco en cada tipo de tejido.

En este proceso se deben considerar los siguientes factores:

- Volumen aparente de distribución (Vd)
 - Vd alto es muy distribuido
 - Vd bajo casi no se distribuye

El Vd se calcula dividiendo la cantidad de sustancia administrada entre la concentración plasmática en el instante t_0 .

$$V_d \text{ (L/kg)} = \frac{\text{Dosis (mg/kg)}}{\text{Concentración plasmática (mg/L)}} = \frac{D}{C_0}$$

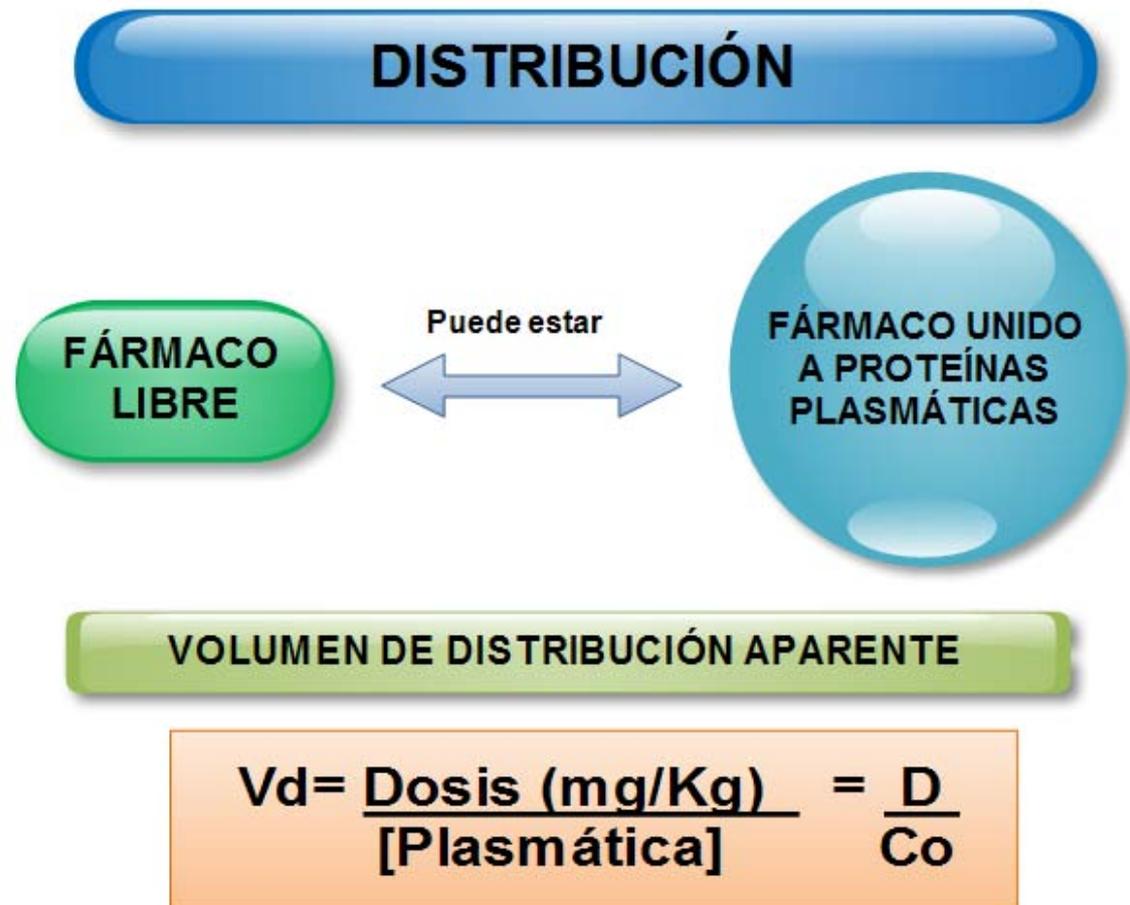


Fig. 4.7. Resumen del proceso de distribución y la forma de calcular el volumen de distribución aparente en un modelo biológico.

FACTORES QUE AFECTAN LA DISTRIBUCIÓN

Las condiciones para la distribución son:

1. Unión a proteínas plasmáticas (Sitios de unión inertes)

La mayoría de los fármacos pueden unirse dentro y fuera del compartimiento vascular a la albúmina y a otras proteínas plasmáticas no receptoras, a estos sitios de unión (fijación) se los llama inertes, para diferenciarlos de la unión a los receptores. La unión con la albúmina influye en la distribución del fármaco dentro del organismo y determina qué cantidad de fármaco queda libre en la circulación para poder actuar.

2. Tamaño molecular

El tamaño molecular determina el peso molecular del fármaco, si este es bajo atraviesa las membranas por filtración, si es mediano o alto y poco liposoluble por transporte activo, si es muy alto no llega a atravesar las membranas quedándose generalmente en el torrente sanguíneo, como el caso del fármaco unido a la albúmina.

3. Liposolubilidad

La liposolubilidad está dada por el grado de ionización de un fármaco, las moléculas más liposolubles no están ionizadas y difunden fácilmente a través de las membranas.

Las moléculas hidrosolubles están ionizadas haciéndose más polares y no difundiéndose a través de las membranas. El pH del medio determina el grado de ionización de las moléculas. La gran mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles, difunden más fácilmente.

4. Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo determina la velocidad con que las moléculas de un medicamento son distribuidas a un tejido específico y la eficacia con que se mantiene el gradiente de concentración entre la sangre y el tejido. Por lo tanto, la concentración alcanza un rápido equilibrio entre la sangre y los órganos si tienen un flujo sanguíneo elevado.

5. Solubilidad tisular

Cuando un fármaco se une a las células de los órganos puede alcanzar importantes concentraciones, pero si el órgano es muy grande no llegará a tener concentraciones muy altas.

6. Capacidad de atravesar membranas

Está dada por el tamaño molecular y la liposolubilidad de los fármacos y es inversamente proporcional a su tamaño molecular y directamente proporcional a su liposolubilidad.

4.4. BIOTRANSFORMACIÓN.

Es el proceso que sufre un fármaco dentro del organismo, mediante el cual en muchos casos se modifican sus características fisicoquímicas y su actividad farmacológica, lo que le permite activarse o depurarse.

Se entiende por biotransformación los cambios bioquímicos verificados en el organismo mediante los cuales las sustancias extrañas se convierten en otras más ionizadas, más polares, más hidrosolubles, menos difusibles y más fácilmente eliminables que la sustancia original.

FACTORES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL METABOLISMO

- **Edad:** La función hepática y el metabolismo varían con la edad. En el anciano la biotransformación es más lenta por disminución del flujo sanguíneo hepático.

- **Factores Genéticos:** Las velocidades con las cuales las personas metabolizan los medicamentos son variables.

Los acetiladores lentos son más propensos a presentar efectos adversos por incremento de las concentraciones del fármaco.

- **Inducción e Inhibición enzimática:** El sistema de las enzimas oxidasas catalizan reacciones que biotransforman una gran cantidad de fármacos, dando lugar a interacciones de inducción o inhibición.

METABOLISMO HEPÁTICO:¹¹

El fármaco es metabolizado en el hígado en sustancias más hidrosolubles y excretado por las vías hepáticas mediante reacciones de 2 tipos.

A) REACCIONES DE FASE I (No sintéticas): Reacción de Oxidación (es la más frecuente), Reducción e Hidrólisis.

El metabolismo de los fármacos tiene lugar en dos etapas, habitualmente de forma secuencial. Las reacciones de biotransformación que tienen lugar en la *fase I* (inactivan o destruyen el fármaco) son: oxidación, reducción, hidrólisis y descarboxilación.

Durante las reacciones de fase I, el fármaco se hace más hidrosoluble, pero no siempre excretable o inactivo y por lo tanto los metabolitos pasan a las fase II, en donde se conjugan con un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, un aminoácido y un ión sulfato. El principal sitio de conjugación es el hígado, aunque también puede ocurrir en el intestino.¹²

Enzimas que intervienen en el proceso de oxidación-reducción de la biotransformación.

En estos procesos intervienen dos enzimas microsómicas fundamentales:

1. **Flavoproteína:** NADPH, citocromo P-450 reductasa.
2. **Hemoproteína:** citocromo P-450 que funciona como oxidasa terminal.

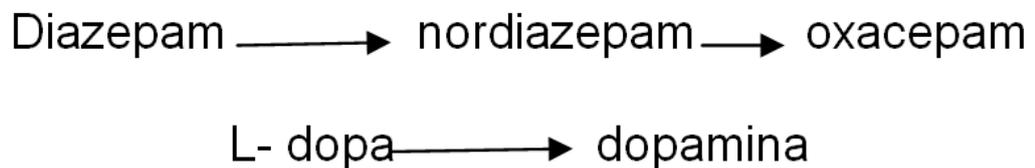
¹¹ GANONG W, (2004) “Review of Medical Physiology” 19a ed. Manual Moderno, México, p. 883.

¹² CFr. Katzung B, (2002) “Basic and Clinical Pharmacology” 8a ed. Manual Moderno, México.

Enzimas y substratos que son necesarios para que se lleven a cabo las oxidaciones de los fármacos.

1. Citocromo P- 450
2. Citocromo P- 450 reductasa
3. NADPH
4. Oxígeno molecular

El fármaco afectado por este proceso no siempre se inactiva y puede transformarse en un metabolito activo como en los siguientes casos:



B) REACCIONES DE FASE II (Sintética): Reacciones de Conjugación:

1. GLUCURONOCONJUGACIÓN: Es la reacción de síntesis más común y la única que ocurre en el sistema enzimático microsomal hepático.
2. ACETILACIÓN
3. SULFOCONJUGACIÓN: Reacción entre un sulfato inorgánico y grupo alcohol o fenol.
4. METILACIÓN
5. CONJUGACIÓN CON UN AMINOÁCIDO

Las reacciones de *fase II* (lo hacen más polar) son: síntesis o conjugación. Dichas reacciones son realizadas por el sistema microsomal, las mitocondrias, enzimas solubles en citosol, lisosomas y flora intestinal. La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado debido al gran tamaño del órgano, a su elevado riego sanguíneo y a la existencia de gran cantidad de enzimas metabolizadoras.



Fig. 4.8. Resumen del proceso de metabolismo de biotransformación hepática, muestra reacciones de fase 1 y fase 2.

El primer paso del metabolismo de muchos fármacos es catalizado por un grupo de oxidasas de función mixta, denominadas *sistema del citocromo P450*, que se encuentra en el retículo endoplásmico del hepatocito. Existen diversas isoformas de citocromo P450 (CYP) con distintas especificidades de sustrato; así, y sólo a modo de ejemplo, el CYP2D6 metaboliza antiarrítmicos, antidepresivos y algunos betabloqueantes; el CYP2C19 metaboliza el omeprazol y el diazepam, entre otros.

Hay fármacos capaces de inducir el aumento en la producción de estas enzimas (Inductores enzimáticos); entre ellos se encuentran la fenitoína, fenobarbital o rifampicina; así como el hábito de fumar o el alcohol. Por el contrario, existen fármacos que inhiben el metabolismo oxidativo de otros

compuestos farmacológicos (inhibidores enzimáticos), como por ejemplo: cimetidina, ketoconazol, eritromicina o valproato.

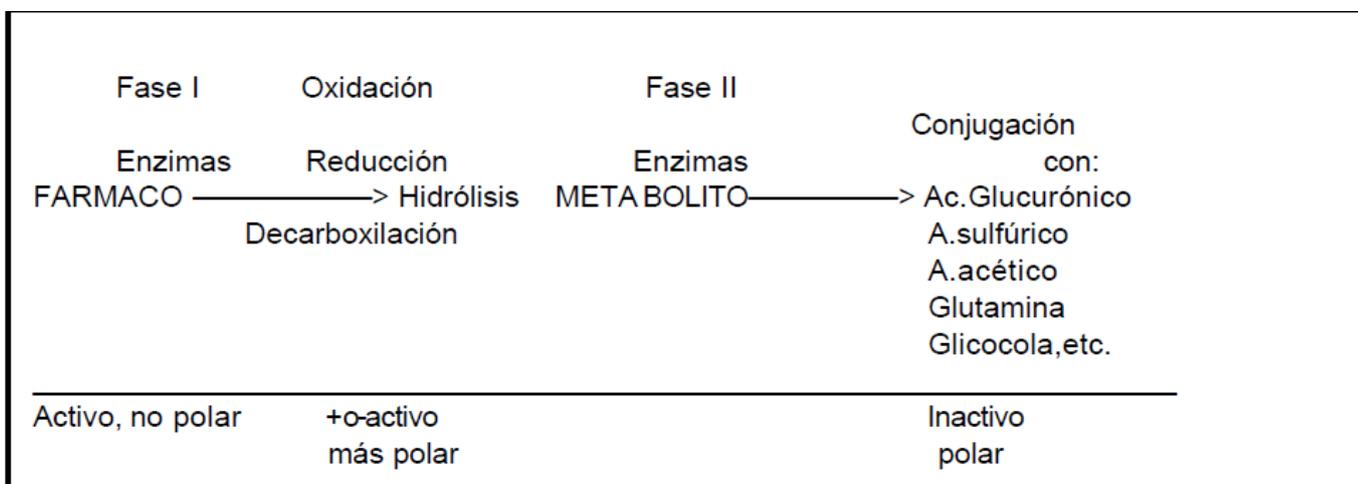


Fig. 4.9. Proceso de inactivación del fármaco al ser metabolizado mediante reacciones de fase 1 y fase 2.

4.5. EXCRECIÓN (ELIMINACIÓN) Y SU INFLUENCIA CON EL EFECTO FARMACOLÓGICO.

Es el proceso mediante el cual un fármaco es metabolizado (inactivado) y llevado al exterior del cuerpo, desapareciendo así sus efectos farmacológicos.

La eliminación de los fármacos tiene lugar principalmente en el riñón y en el hígado. Se elimina mejor un medicamento cuanto más polar es (más hidrosoluble). Los medicamentos liposolubles tienen una vida media más larga. El volumen de distribución pequeño favorece la eliminación y una vida media más corta. La intensidad con que un fármaco se une a las proteínas del plasma también influye en la fracción que puede ser extraída por el órgano u órganos de eliminación, ya que la fracción que se puede depurar es la libre.

La interacción fármaco-proteína disminuye la difusión, retarda la eliminación, ya sea natural (riñón) o mediante diálisis, y prolonga el efecto.¹³

EXCRECIÓN RENAL

En el riñón la eliminación está determinada por la filtración, la secreción y la reabsorción. En el túbulo renal son secretados diversos fármacos por sistemas de transporte de ácidos orgánicos. La inhibición de estos sistemas puede producir la acumulación excesiva de un fármaco.

Filtración glomerular: De esta forma el fármaco en forma libre es eliminado, mientras que la forma unida a proteína permanece en la circulación, donde parte de ella se disocia para restaurar el equilibrio.

Secreción activa: Ácidos y bases débiles tienen sitios secretorios en las células del túbulo proximal.

Reabsorción tubular pasiva: En los túbulos contorneados proximal y distal la fracción no ionizada de ácidos y bases débiles experimentan una reabsorción pasiva. Este proceso es pH dependiente.¹⁴

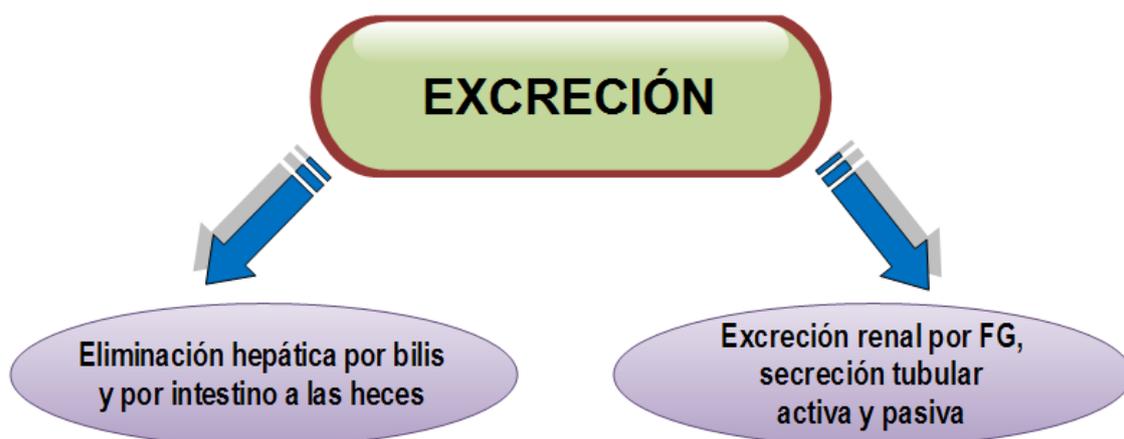


Fig. 4.10. Resumen del proceso de excreción de un fármaco después de ser metabolizado en un organismo. FG= filtración glomerular.

¹³ CFr. Florez, Jesus. (1997) “FARMACOLOGÍA HUMANA”. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 47.

¹⁴ LITTER M, (1986) “Farmacología: Experimental y Clínica” 7ª ed. Ateneo, Buenos Aires, México.

ACLARAMIENTO:

El aclaramiento del medicamento es la rapidez de eliminación a través de todos los procesos, dividido entre la concentración plasmática del medicamento.

$$\text{Acl}_{\text{tot}} = \frac{\text{Elim}_{\text{tot}}}{C_p}$$

Es un índice de la capacidad del organismo para eliminar un fármaco. Se define como el volumen plasmático que es depurado de esa sustancia en la unidad de tiempo. Se obtiene mediante la fórmula:

$$\text{Acl} = \frac{0,693 \times V}{t^{1/2}}$$

Como el aclaramiento renal y hepático son dos principales mecanismos de depuración, el aclaramiento total de un fármaco es la suma de los aclaramientos de cada órgano.

$$\text{Acl}_{\text{tot}} = \text{Acl}_{\text{ren}} + \text{Acl}_{\text{hep}}$$

El tiempo necesario para eliminar un fármaco depende del aclaramiento y el volumen de distribución:

$$\text{Acl} = k_e \cdot V_d$$

UNIDAD 5: FARMACOCINÉTICA CUANTITATIVA.

5.1. INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS.

La farmacocinética considera al organismo dividido en compartimentos virtuales en los que el fármaco está distribuido uniformemente. El número de compartimentos dependerá de la naturaleza del fármaco. Si éste no presenta afinidad por ningún elemento orgánico y se distribuye por toda el agua corporal, se trata de un modelo de distribución monocompartamental.

Por el contrario, si el fármaco no se distribuye instantáneamente o lo hace de forma heterogénea, se hablará de un modelo de distribución multicompartamental. En la sangre, los fármacos se encuentran en estado libre, fijados a las proteínas plasmáticas o unidos a los eritrocitos. La fracción activa es la libre. (1)

5.2 MODELO ABIERTO MONOCOMPARTAMENTAL.

Se considera homogéneo al organismo. Implica que los eventos por medio de los cuales cambia la concentración plasmática son dependientes de los procesos de eliminación (metabolismo/excreción), lo que conlleva a que estos cambios de concentración aparezcan como monofásicos.



Fig. 5.1. Proceso de eliminación de un fármaco en un modelo biológico considerando un modelo monocompartamental.

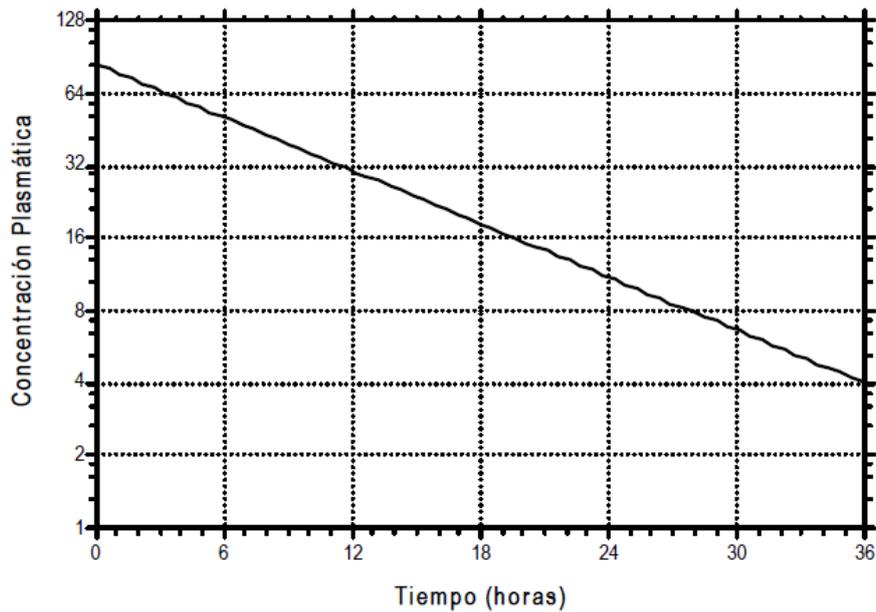
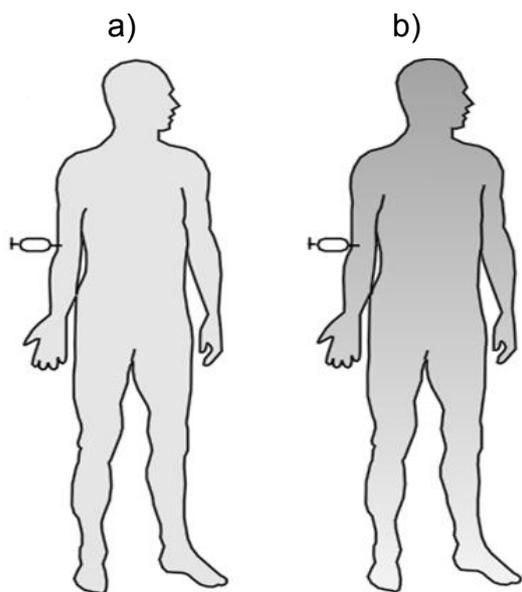


Fig. 5.2. La concentración plasmática de un fármaco disminuye con el transcurso del tiempo puesto que éste es excretado de manera proporcional con respecto al tiempo.

La aplicación del modelo monocompartamental es la base fundamental para la derivación de un parámetro cuantitativo muy importante acerca de la distribución, que se denomina Volumen Aparente de Distribución y permite establecer ciertas inferencias acerca de los volúmenes del organismo que son efectivamente ocupados por el fármaco.



Modelo monocompartamental

Fig. 5.3. Representación de un modelo biológico monocompartamental en donde: a) Antes de la administración y b) después de la administración, la distribución es rápida y uniforme.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Es el volumen hipotético en el que se distribuirá una cantidad de fármaco si su concentración fuera la misma que en el plasma. No es un volumen real, aunque indica la fracción de la totalidad del fármaco que se encuentra en el compartimento plasmático, es decir la fracción disponible para los órganos de eliminación. Es aquel volumen de agua en el cual se encuentra distribuido el fármaco.

$$Vd = r = \frac{\text{dosis } [F] \times 100}{[F_{\text{plasma}}] \times \text{peso corporal}}$$

$$Vd = \text{dosis inicial} / C_{po}$$

C_{po} (Concentración plasmática).

El fármaco que hay en el organismo no sólo está disuelto en el agua corporal sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución (Vd) no es un volumen real sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática.

5.3 MODELO ABIERTO BICOMPARTAMENTAL.

Implica la existencia de dos Compartimientos:

a) Compartimiento Central:

Se encuentra constituido por tejidos altamente irrigados, mismos que, en consecuencia, deben recibir de manera muy rápida el aporte de un fármaco que pueda estar presente en la sangre. Los elementos o tejidos que pueden considerarse como parte integral de este compartimiento son los siguientes: El plasma, los pulmones, el corazón, las glándulas endocrinas, el hígado, el Sistema Nervioso Central en general y el riñón.

b) Compartimiento Periférico:

Está constituido por tejidos menos irrigados, los cuales, pese a recibir tardíamente el fármaco desde la circulación sistémica, pueden tender a acumularlo, dependiendo de su “afinidad” por el mismo. Entre estos tejidos se encuentran la piel, el tejido adiposo, el tejido muscular, la médula ósea y ciertos depósitos tisulares.

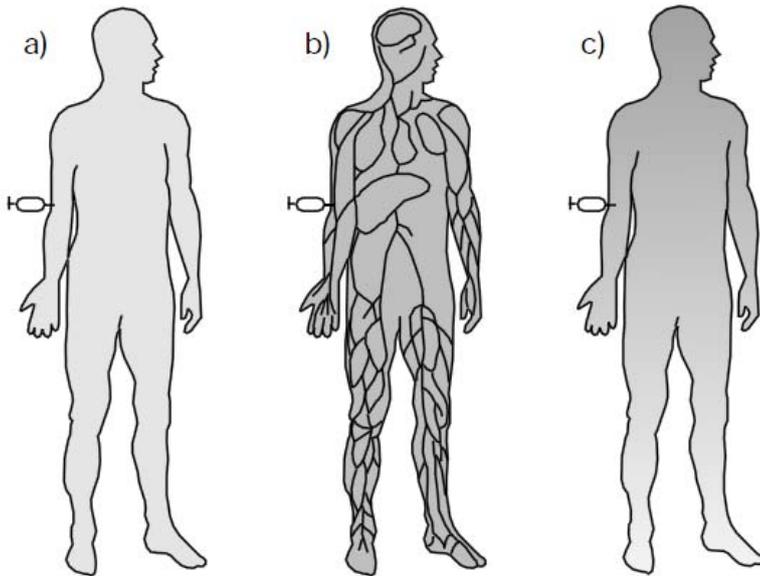


Fig. 5.4. Representación de un modelo biológico bicompartimental: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y c) luego se equilibra con el resto del organismo.

Modelo bicompartimental

En este modelo se considera que los procesos por los cuales cambia la concentración plasmática dependen tanto de la eliminación, como del paso del fármaco a tejidos de baja irrigación, lo que conlleva a que estos cambios de concentración sean bifásicos tal y como se muestra en las siguientes figuras.

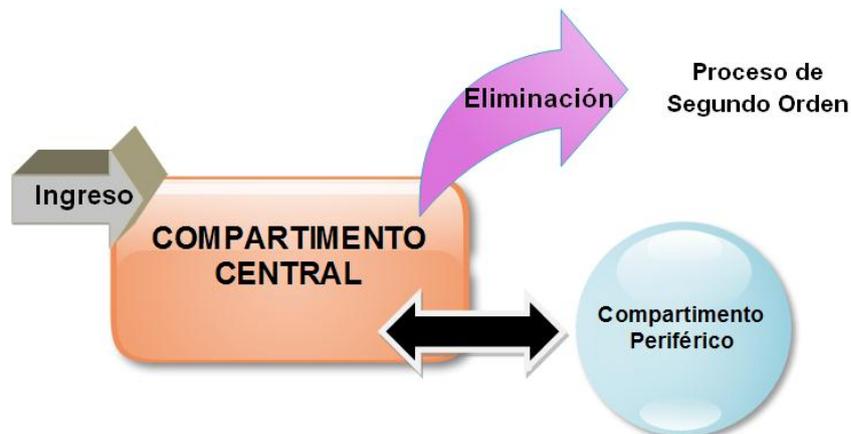


Fig. 5.5. Resumen de un modelo biológico bicompartimental.

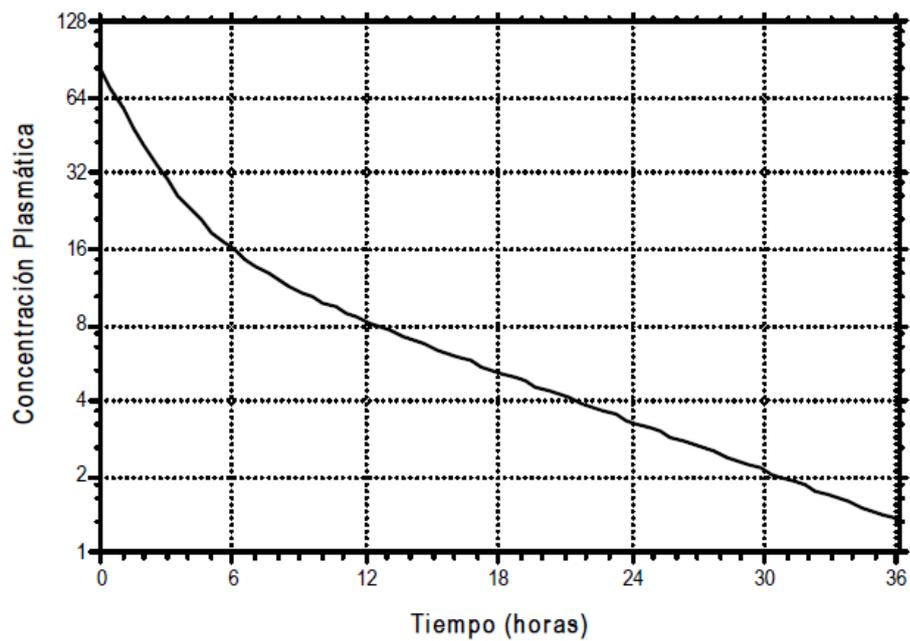


Fig. 5.6. Muestra cómo el proceso de eliminación plasmática disminuye conforme se va eliminando el fármaco, lo que provoca que estos cambios sean bifásicos.

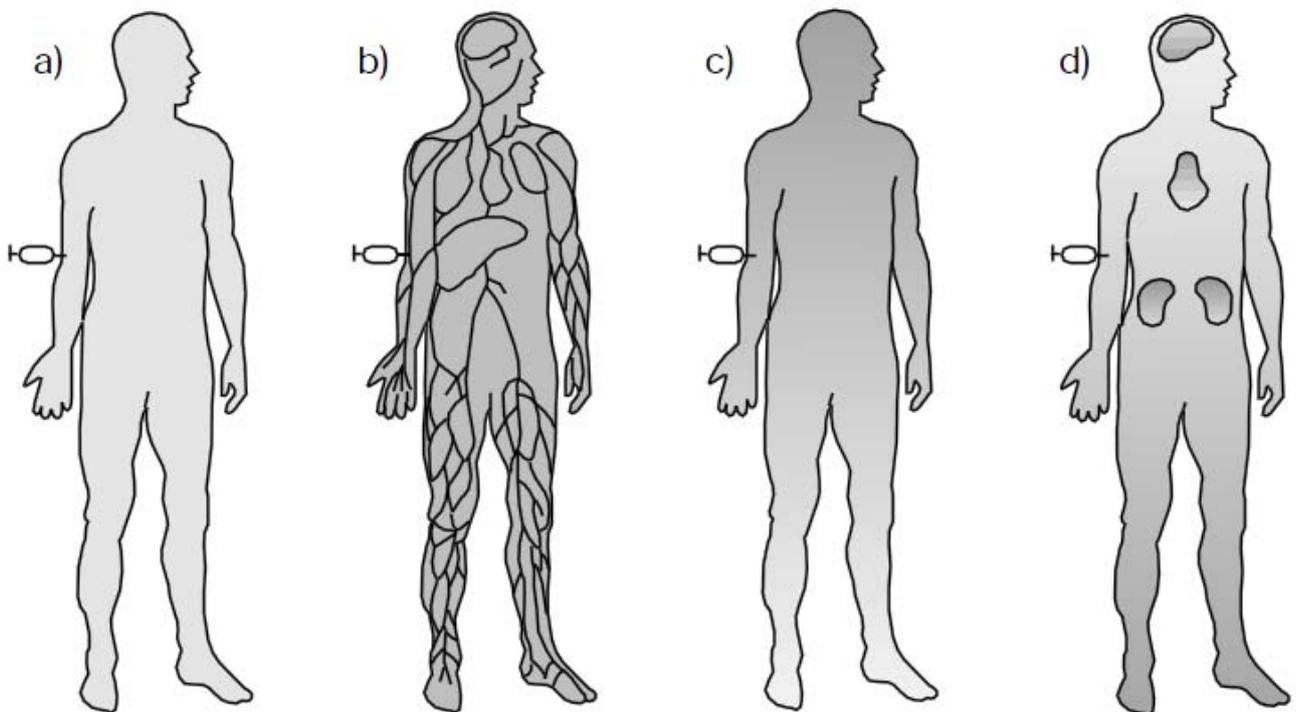


Fig. 5.7. Representación de un Modelo biológico tricompartmental: a) antes de la administración b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados c) luego se equilibra con el resto del organismo d) la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente.

UNIDAD 6: FARMACODINAMIA.

6.1 DEFINICIONES:

a) Farmacodinamia: comprende el estudio de los mecanismos de acción de los fármacos y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan los fármacos. Asimismo, comprende el estudio de cómo una molécula de un fármaco o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta (acción farmacológica).

b) Acción farmacológica: es el resultado del acoplamiento y de la interacción molecular que se produce entre el fármaco y el receptor, esta puede ser de: estimulación, depresión, inhibición o reemplazo.

c) Efecto farmacológico: serie de eventos o modificaciones biofisiológicas fisiológicas, generalmente visibles, que se producen en el organismo como consecuencia de una acción farmacológica.

d) Mecanismo de acción:

- **Específico:** es producido cuando el fármaco ocupa un receptor y estos interaccionan gracias a su afinidad, selectividad, eficacia, potencia, sensibilidad, produciendo acciones farmacológicas características. Ejemplo: Beta bloqueantes.
- **No específico:** es producida por interacción química o fisiológica (sin la ocupación de un receptor) entre sustancias producidas por el organismo y los fármacos. Ejemplo: Antiácidos.

e) Biofase: Es el proceso de transducción entre la ocupación de los receptores y la respuesta del fármaco, su eficacia está determinada por el ambiente iónico y los componentes celulares y el receptor.

f) Receptor: La mayor parte de los receptores son proteínas, podrían ser definidos como los componentes de una célula u organismo con los cuales interactúa (o se presume que lo hace) el fármaco (en este caso también llamado *ligando*), iniciando la serie de fenómenos bioquímicos que llevan a la consecución final del efecto.

g) Sitios de pérdida: Es aquel sitio en dónde el fármaco no logra hacer un efecto y por lo tanto éste se desperdicia al no producir el efecto deseado.

h) Sitio de acción o “blanco”: Es aquel sitio (tejido u órgano) en dónde se lleva a cabo una acción farmacológica o bien se pretende que el fármaco alcance su acción en este sitio.

i) Índice terapéutico. Es la medición que relaciona la dosis de un fármaco que se requiere para producir la muerte del 50% de la población, con la dosis que produce el efecto terapéutico en el 50 % de los administrados, para decirse que un fármaco tiene un buen índice terapéutico este debe ser mayor a 10. Un fármaco tiene tantos índices terapéuticos como acciones farmacológicas.

j) Margen de seguridad. Es la cantidad porcentual de veces con que puede aumentarse la dosis eficaz media antes de que se produzca la muerte del 50 % de los administrados. Cuanto mayor el margen de seguridad menor la posibilidad de producir efectos tóxicos o letales. Un fármaco tiene un solo margen de seguridad.

6.2 TIPOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA: ESTIMULACIÓN, DEPRESIÓN, IRRITACIÓN, REEMPLAZO Y ACCIÓN ANTIINFECCIOSA.

1.- Estimulación. Es el aumento de las funciones celulares de un órgano o sistema.

2.- Depresión. Se le llama también inhibición y viene a ser la disminución de las funciones celulares de un órgano o sistema. En caso de que llegase a la abolición de la función se denomina parálisis y, cuando cesan todas las funciones sobreviene la muerte.

3.- Irritación. Es la estimulación violenta que produce lesión con alteraciones subsecuentes de la nutrición, crecimiento y morfología de las células pudiendo llegar a la inflamación.

Inflamación es una reacción defensiva local del organismo frente a una noxa y se manifiesta por dolor, calor, rubor y tumor de la zona afectada. Histológicamente se caracteriza por lesiones degenerativas, hiperemia, éstasis, alteraciones sanguíneas y varios tipos de exudados y cura por un proceso mesenquimático reparativo.

4.- Reemplazo. Es la sustitución de una sustancia que falta en el organismo por la hormona correspondiente.

5.- Acción antiinfecciosa. Es el mecanismo por el cual los fármacos introducidos en el organismo, son capaces de atenuar o destruir los microorganismos productores de infecciones, sin producir efectos notables en el huésped.

6.3 INTERACCIÓN FÁRMACO - RECEPTOR.

Cuando se define un fármaco como una sustancia capaz de modificar la actividad celular, se está afirmando que el fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidos por la célula hasta entonces, sino que se limita a estimular o a inhibir los procesos propios de la célula.

Primero debe asociarse a moléculas celulares con las cuales, y en razón de sus respectivas estructuras moleculares, pueda generar enlaces de unión que casi siempre son reversibles. Si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en la molécula aceptora, puede hacerse irreversible.¹

Existen dos formas fundamentales de unión entre especies químicas (receptor y fármaco):

I. Unión no Covalente: Son uniones mediadas por fuerzas de interacción relativamente débiles, que sin embargo, deben ser suficientemente estables en su conjunto como para permitir que el efecto ocurra. Es conveniente porque facilita el cese del efecto farmacológico y puede producirse por:

- *Uniones Iónicas.*
- *Uniones de van der Waals.*
- *Puentes de Hidrógeno.*
- *Efecto hidrofóbico.*

II. Unión Covalente: Se refiere a las uniones que son mediadas por la compartición de electrones entre átomos adyacentes. Es una unión fuerte, poco reversible en condiciones biológicas. Aunque no es muy frecuente en Farmacología, puede ser deseable en ciertas condiciones especiales en las que se requiera de una larga duración del efecto.

¹ CFr. Malgor, L. A. y Valsencia, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO”**, P. 19. (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_vl.htm (1 de 2 01/03/2009 2:36:29)).

Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación constante y específica en la función celular, se denominan receptores farmacológicos.

Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden desencadenar destacan:

a) Modificaciones de los movimientos de iones y, como consecuencia, de los potenciales bioeléctricos, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

b) Cambios en la actividad de múltiples enzimas, cuando el receptor está conectado a estructuras membranosas o intercelulares capaces de mediar reacciones químicas, como fosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítidos, etc.

a) Modificaciones en la producción y/o la estructura de diversas proteínas, en el caso de receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteicas.

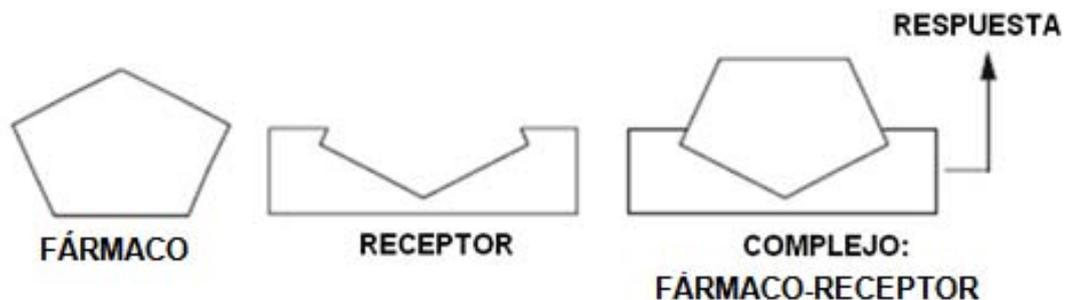
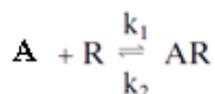


Fig. 6.1. Se observa cómo el fármaco se une a un receptor específico para formar el complejo fármaco-receptor y de esta manera produce una respuesta farmacológica.

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la *afinidad* elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando haya una concentración muy pequeña de fármaco, y la *especificidad*, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aun cuando sean parecidas.²

La fijación de un fármaco A a su receptor es de carácter reversible, por lo que puede aplicarse la fórmula:



Donde

A = moléculas de fármaco

R = número de receptores libres

AR = complejo fármaco-receptor o número de receptores ocupados

k1 y k2 son las respectivas constantes de la velocidad de formación y desintegración del complejo.

En equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales:

$$[A] \cdot [R] \cdot k_1 = [AR] \cdot k_2, \text{ por lo que:}$$

$$\frac{[A] \cdot [R]}{[AR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D$$

KD es la constante de disociación en equilibrio y su inversa es la constante de asociación en equilibrio (KA); cuando la mitad de los receptores están unidos al fármaco, es decir, cuando $[R] = [AR]$

$$K_D = [A]$$

² FLOREZ, Jesus. (1997) “FARMACOLOGÍA HUMANA”. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 8.

Puesto que el número total de receptores $[R_t] = [R] + [AR]$, sustituyendo tendremos:³

$$[A] [R_t] - [A] [AR] = K_D \cdot [AR], \text{ y}$$

$$[A] [R_t] = [AR] [[A] + K_D];$$

por lo tanto,

$$\frac{[AR]}{[R_t]} = \frac{[A]}{[A] + K_D},$$

o bien

$$[AR] = \frac{[R_t] [A]}{[A] + K_D}$$

Cuando $[A] = K_D$, entonces

$$[AR] = \frac{[R_t]}{2},$$

Cuando $[A] = K_D$, entonces

$$[AR] = \frac{[R_t]}{2},$$

La concentración de fármaco necesaria para fijarse a la mitad de los receptores es igual a la constante de disociación.

Las proteínas celulares que pueden comportarse en el organismo como receptores de fármacos se clasifican en cuatro grupos:

³ FLOREZ, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 8.

A. ENZIMAS⁴

Muchos fármacos poseen la capacidad de inhibir reacciones enzimáticas críticas para la función celular, pues actúan sobre las enzimas que transforman los productos endógenos, estos procesos pueden ser reversibles o irreversibles. A continuación se muestra un ejemplo de este tipo de reacción.

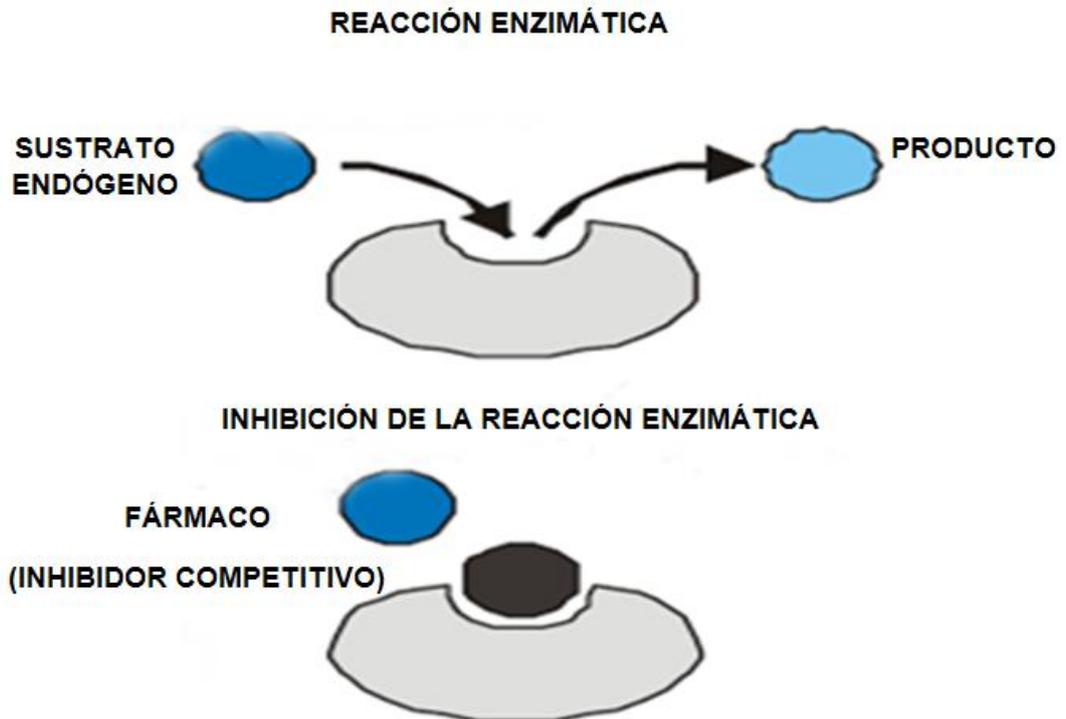


Fig. 6.2. Inhibición enzimática por efecto de un inhibidor competitivo.⁵

B. CANALES IÓNICOS

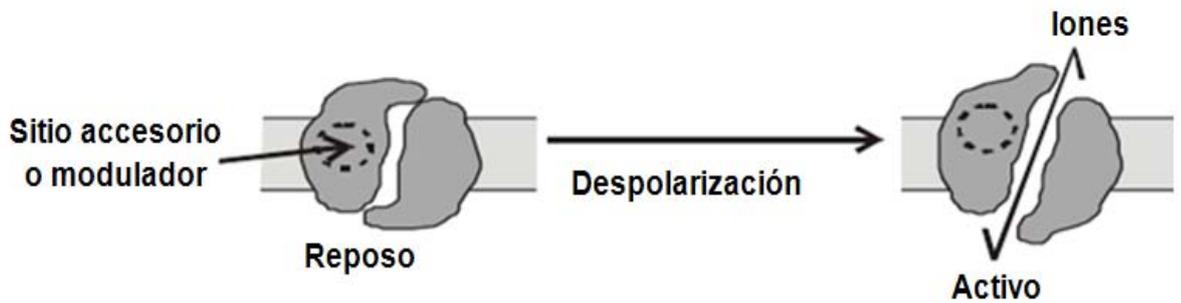
Transportan iones como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , etc. a favor de un gradiente de concentración y de un potencial eléctrico. El canal iónico es una proteína transmembrana constituida por varias subunidades que permite el paso de un gran número de iones.

⁴ GARD P, (2001). **“Human Pharmacology”**. Taylor & Francis, England, p. 169

⁵ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 55-56.

CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES

Activación por cambios en el potencial de membrana



Bloqueo por el fármaco

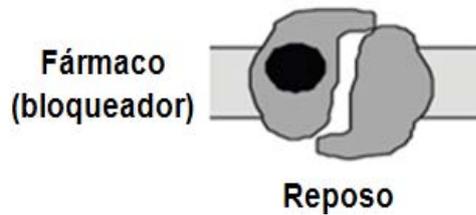
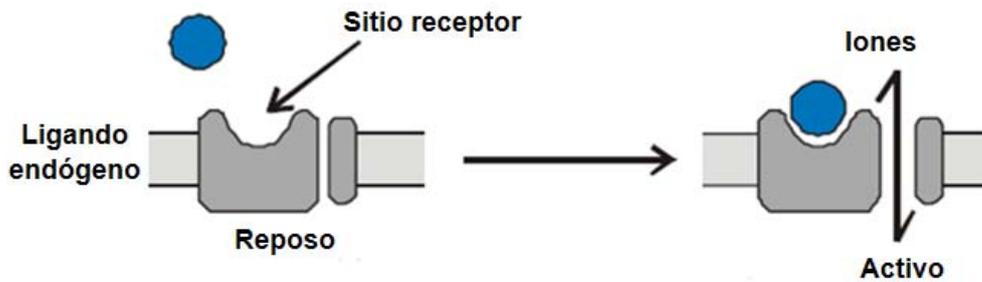


Fig. 6.3. Ejemplo de un fármaco bloqueador del canal iónico.⁶

CANALES RECEPTOR-DEPENDIENTES

Activación por el ligando endógeno



Bloqueo o activación por el fármaco

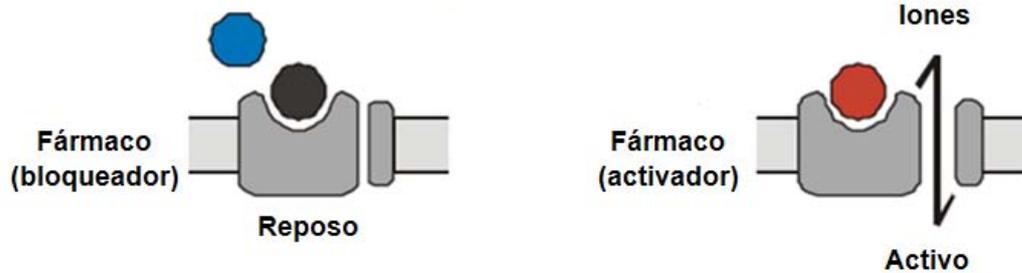


Fig. 6.4. Activación o bloqueo de canales iónicos por efecto de un fármaco.⁷

⁶ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 56

C. TRANSPORTADORES

Permiten el movimiento de iones y de moléculas orgánicas pequeñas a través de las membranas celulares. Las proteínas transportadoras poseen sitios de reconocimiento con los cuales se combina el ligando endógeno que va a ser transportado.

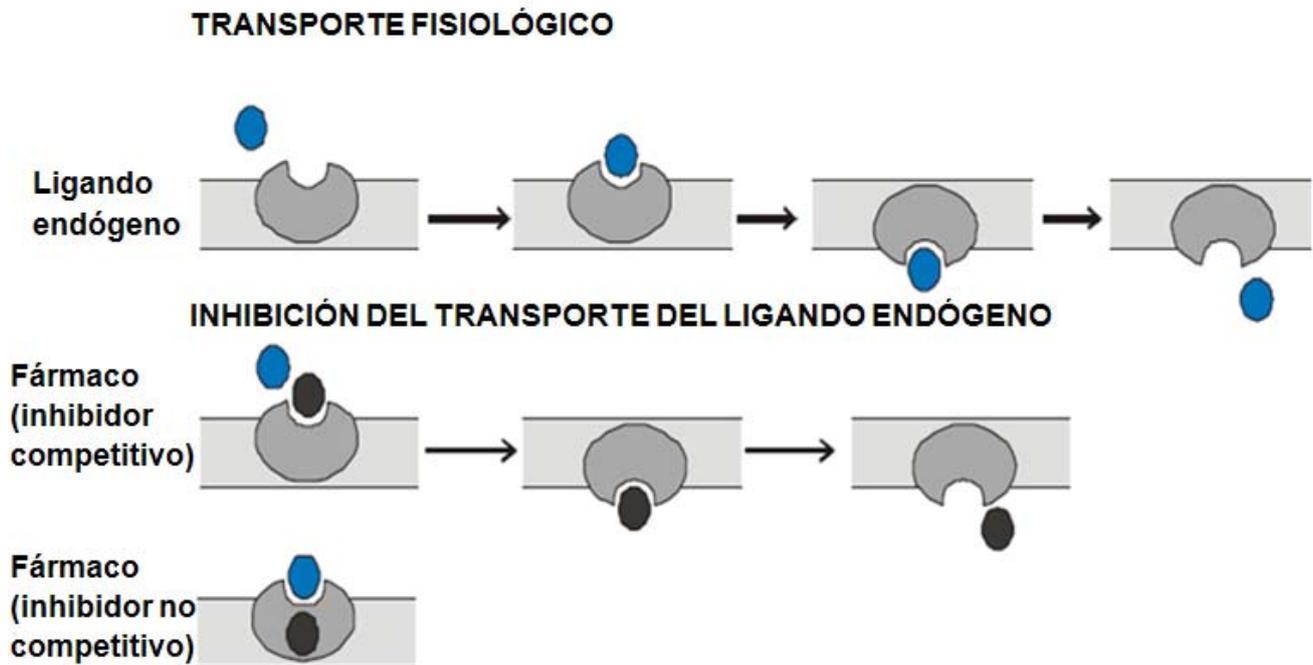


Fig. 6.5. Ejemplo de transporte de un fármaco por efecto de las proteínas transportadoras, los cuales permiten el movimiento de iones y de moléculas a través de las membranas celulares.⁸

D. RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Son proteínas receptoras de moléculas reguladoras fisiológicas y regularmente son catalizadores y fijan al ligando apropiado para propagar su señal reguladora al interior de la célula efectora.

⁷ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 56.

⁸ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 56.

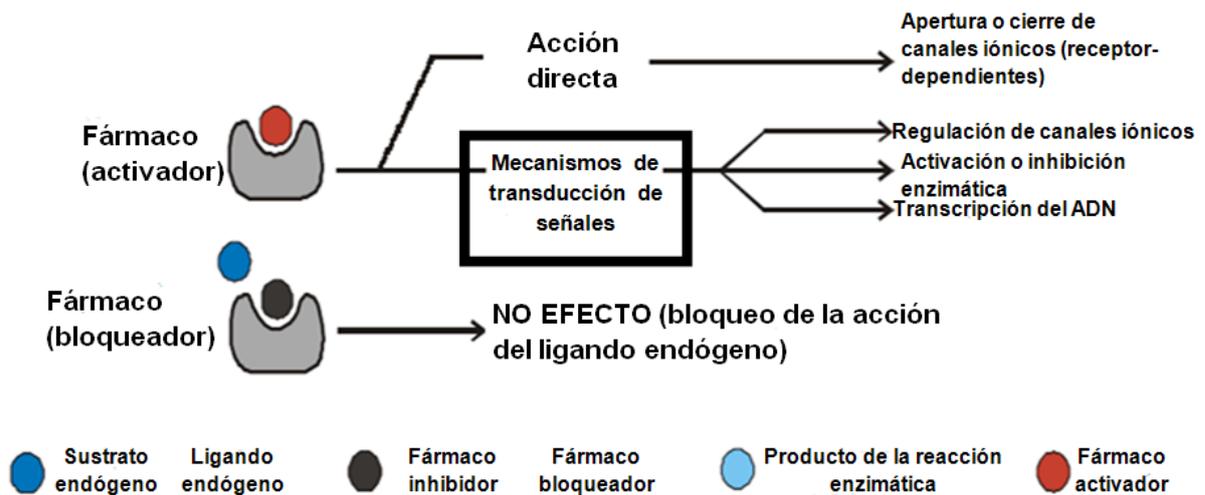


Fig. 6.6. Ejemplo de la activación o inhibición del efecto de un fármaco para producir el efecto deseado después de unirse a su receptor.⁹

FAMILIAS DE RECEPTORES FISIOLÓGICOS.

RECEPTORES ACOPLADOS A CANALES IÓNICOS: Se denominan también ionotrópicos o ionótopos. Se encuentran localizados en la membrana celular acoplados directamente a un canal iónico del cual forman parte en su estructura. Se encuentran en un lugar de fácil acceso al ligando, localizado en la porción extracelular de la proteína transmembrana.

⁹ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 57.

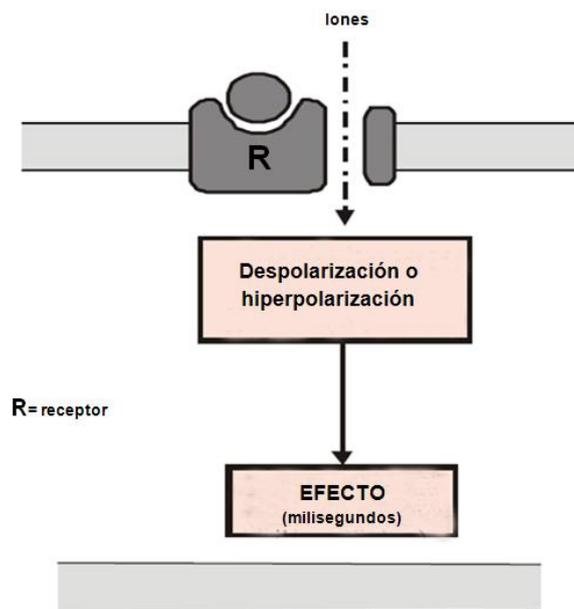


Fig. 6.7. Ejemplo del cambio en el potencial de membrana, el cual fue originada por la unión del ligando con su receptor al abrir el canal.¹⁰

La unión del ligando con el receptor desencadena la apertura o el cierre del canal, lo que a su vez origina cambios en el potencial transmembrana (despolarización o hiperpolarización). Ejemplos: receptor colinérgico nicotínico, GABA, receptores del glutamato, aspartato y glicina.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G: Se les denomina también metabotrópicos o metabótrpos. Se localizan en la membrana celular y regulan diferentes moléculas efectoras por mediación de un grupo de proteínas, con función transductora, denominadas proteínas G que convierten las señales de los ligandos reguladores en activación o inhibición de proteínas efectoras. Ejemplos: adrenérgicos α y β , dopaminérgicos y colinérgicos muscarínicos.

¹⁰ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 60.

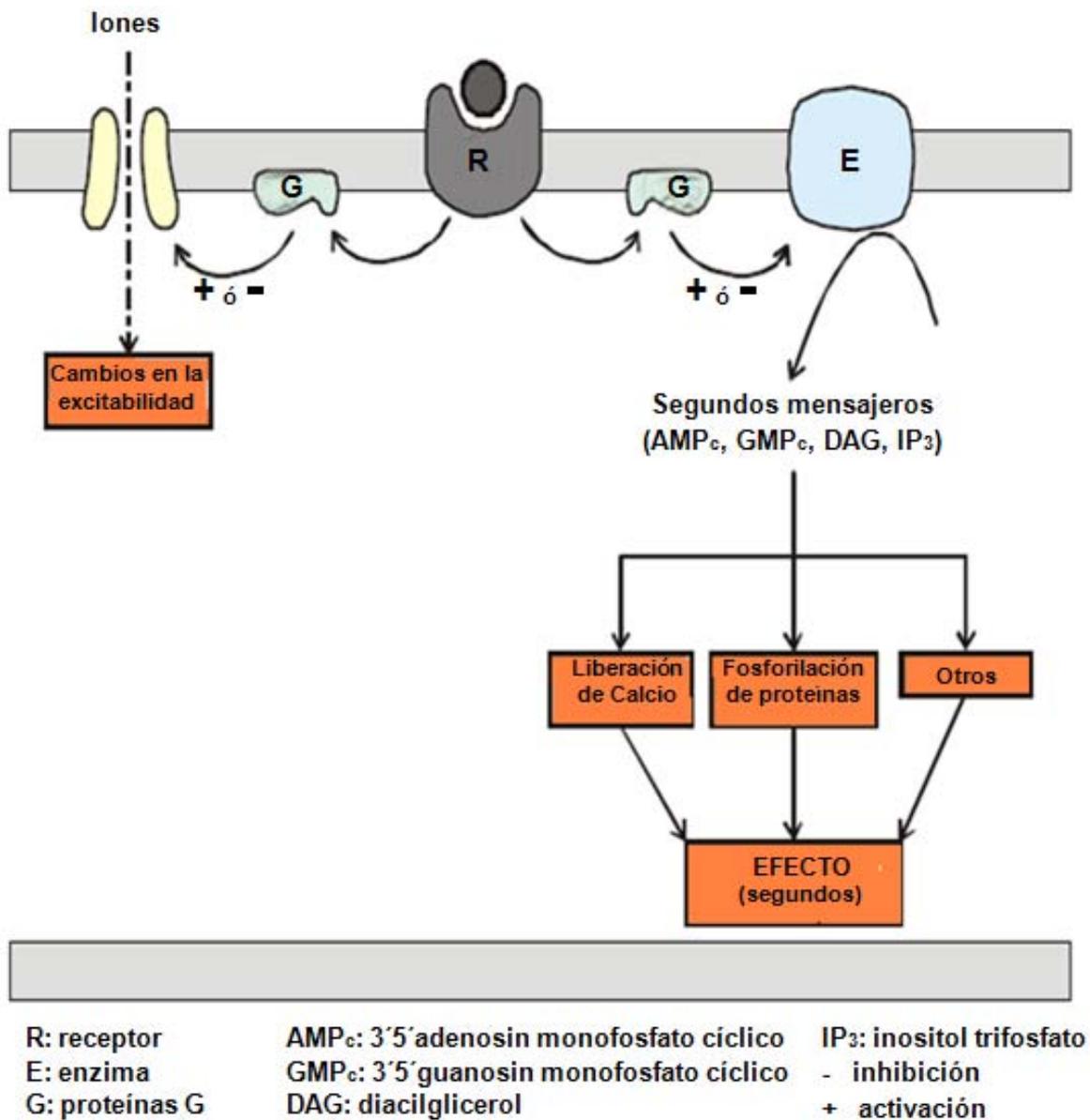


Fig. 6.8. Receptor metabotrópico está localizado en la membrana celular y por medio de señales de las proteínas G, inhibe o activa las proteínas efectoras para producir un efecto farmacológico.¹¹

¹¹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 60.

RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA: Se localizan en la membrana celular y en su estructura se distinguen 2 regiones o dominios, uno para unirse al ligando (dominio de fijación) y otro, con actividad enzimática propia (dominio efector o catalítico). Ejemplos: tirosina quinasa, serina o treonina quinasa.

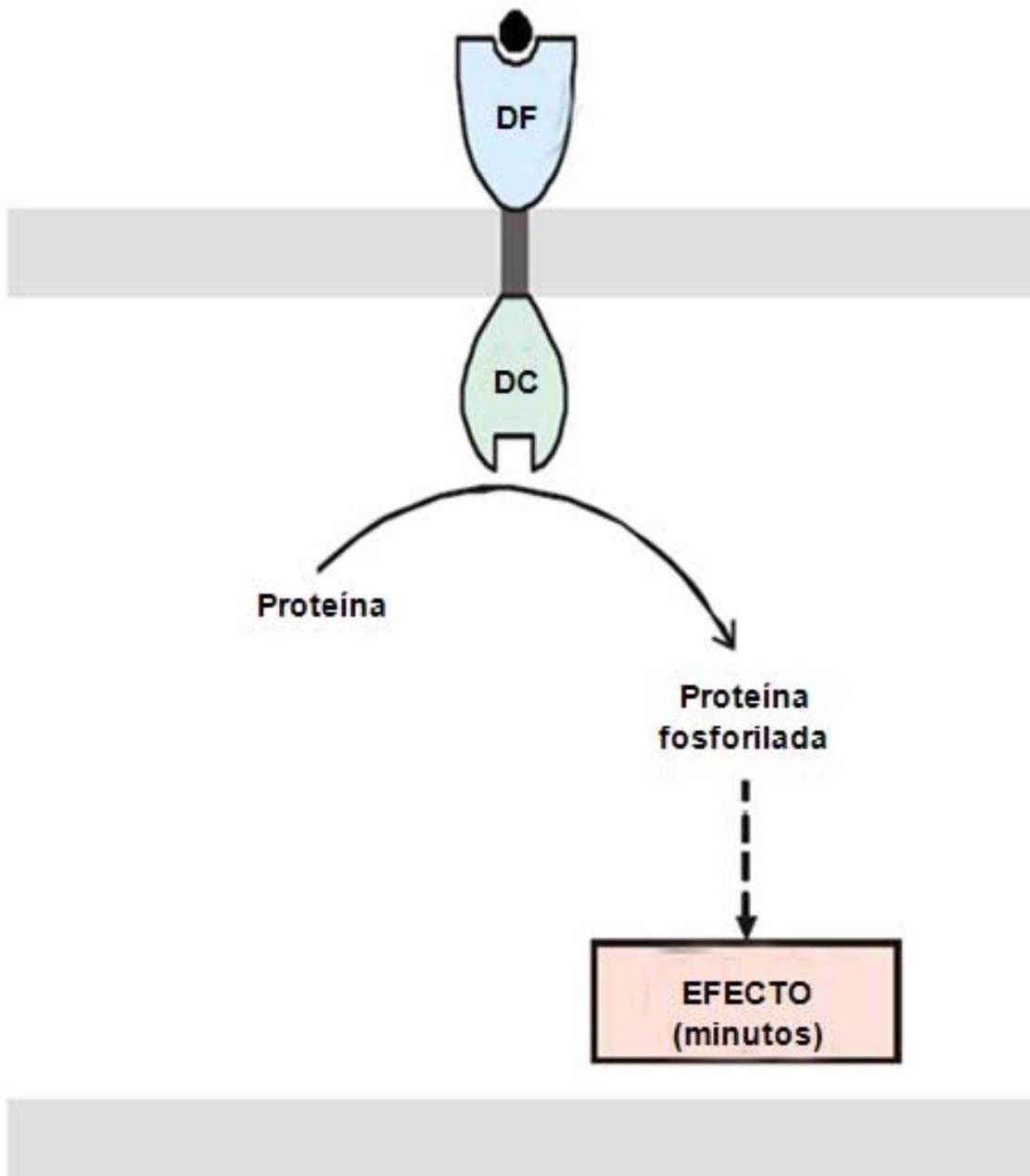


Fig. 6.9. Se pueden observar los dos dominios de fijación de este receptor para unirse al ligando uno de ellos con actividad enzimática propia, como catalizador.¹²

¹² Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 61.

RECEPTORES QUE REGULAN LA TRANSCRIPCIÓN DE GENES: Se les conoce también como factores de transcripción. Son proteínas intracelulares que actúan por medio de la regulación de la transcripción de genes y pueden estar localizadas en el núcleo o en el citoplasma celular, por lo que el ligando endógeno o el fármaco, para interactuar con ellas, debe primero penetrar al interior de la célula.

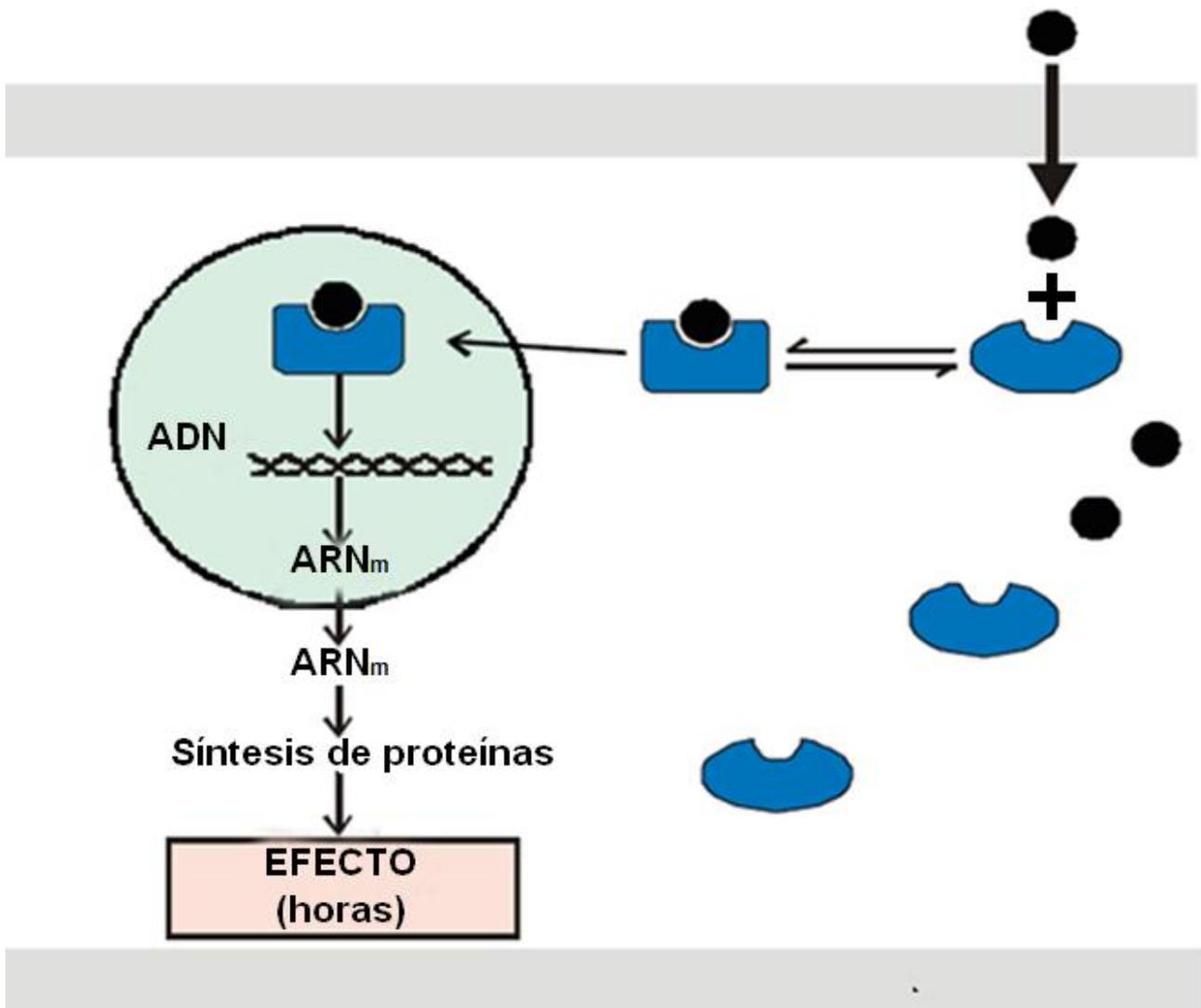


Fig. 6.10. Ejemplo de la regulación de transcripción de genes, en donde el fármaco tuvo que penetrar al interior de la célula para provocar el efecto farmacológico deseado.¹³

¹³ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 61.

6.4. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

En la mayor parte de las señalizaciones transmembrana existen familias de proteínas que hacen de **receptores** en la superficie y en el interior de las células, además de enzimas y otros componentes que: generen, amplifiquen, coordinen y terminen las señales por medio de receptores mensajeros químicos secundarios en el citoplasma

Existen 4 mecanismos de señalización, los cuales se presentan a continuación:

1. **Receptores intracelulares** que regulan la expresión genética (Corticoides)
2. **Enzimas transmembranales** reguladas por ligandos (Insulina)
3. **Canales con compuertas** de ligandos (Acetilcolina)
4. **Proteína G** y Mensajeros secundarios (AMPc)

Existen diferentes proteínas que cumplen funciones como receptores transmembrana de fármacos en el espacio celular.

Proteína Receptora transmembrana, con actividad enzimática intracelular regulada por unión extracelular del ligando: la unión del fármaco induce cambios en la actividad de la enzima, cuyo producto es capaz de regular funciones intracelulares.¹⁴

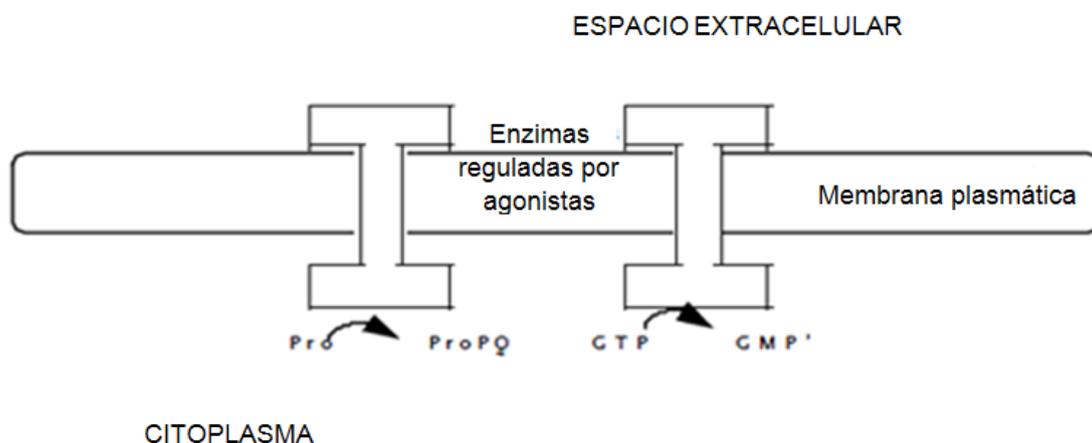


Fig. 6.22. Actividad enzimática de una proteína receptora transmembrana.

¹⁴ GARD P, (2001). “Human Pharmacology”. Taylor & Francis, England, p. 169

Proteína Receptora transmembrana, con activación de proteína transductora de la señal: La unión del agonista modula la acción de una proteína transductora, la cual, a su vez, es la encargada de llevar la señal.

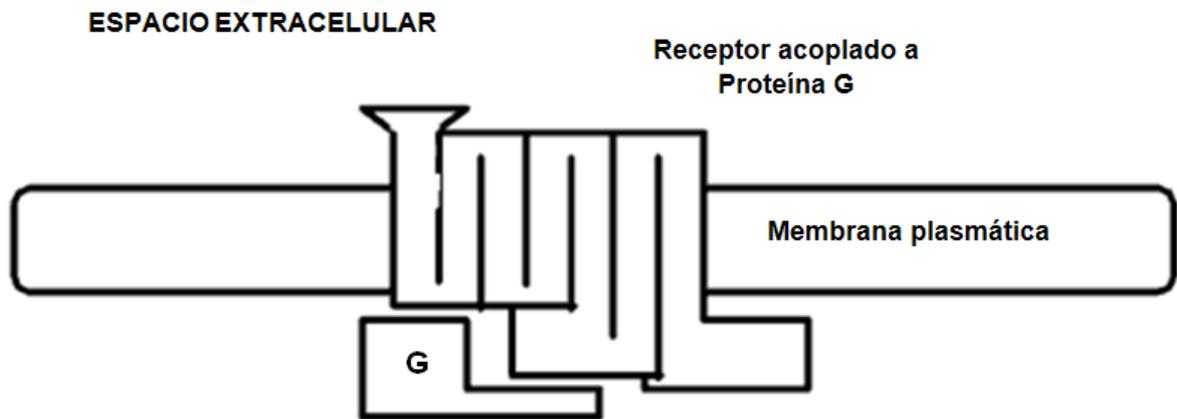


Fig. 6.23. Proteína receptora transmembrana en donde la unión del agonista modula la acción.

Fármacos Liposolubles que actúan sobre Receptores Intracelulares: Son ligandos con características especiales, ya que, por su necesidad de atravesar la membrana celular, deben ser liposolubles. Esta característica implica necesariamente que se debe requerir de un transportador para la circulación de estos agentes a través del torrente sanguíneo (pues el mismo es un medio hidrófilo). En este tipo de fármacos incluyen los de tipo esteroideo y las hormonas tiroideas, entre otras.

Uso de un conductor iónico transmembrana cuya apertura sea dependiente de la unión de un ligando: El paso de iones a través de la membrana es esencial para la vida de la célula. Los canales iónicos activados por receptores usualmente permiten el paso de iones a favor del gradiente electroquímico, mientras que el transporte en contra del gradiente suele ser mediado por mecanismos enzimáticos de transporte.

A continuación se muestran algunos ejemplos de mecanismos enzimáticos de transporte:

- a) Canales Voltaje-dependientes
- b) Canales de Calcio
- c) Canales de Potasio
- d) Canales Iónicos asociados a Receptores
- e) Canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de un mismo complejo proteico
- f) Canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de estructuras diferentes

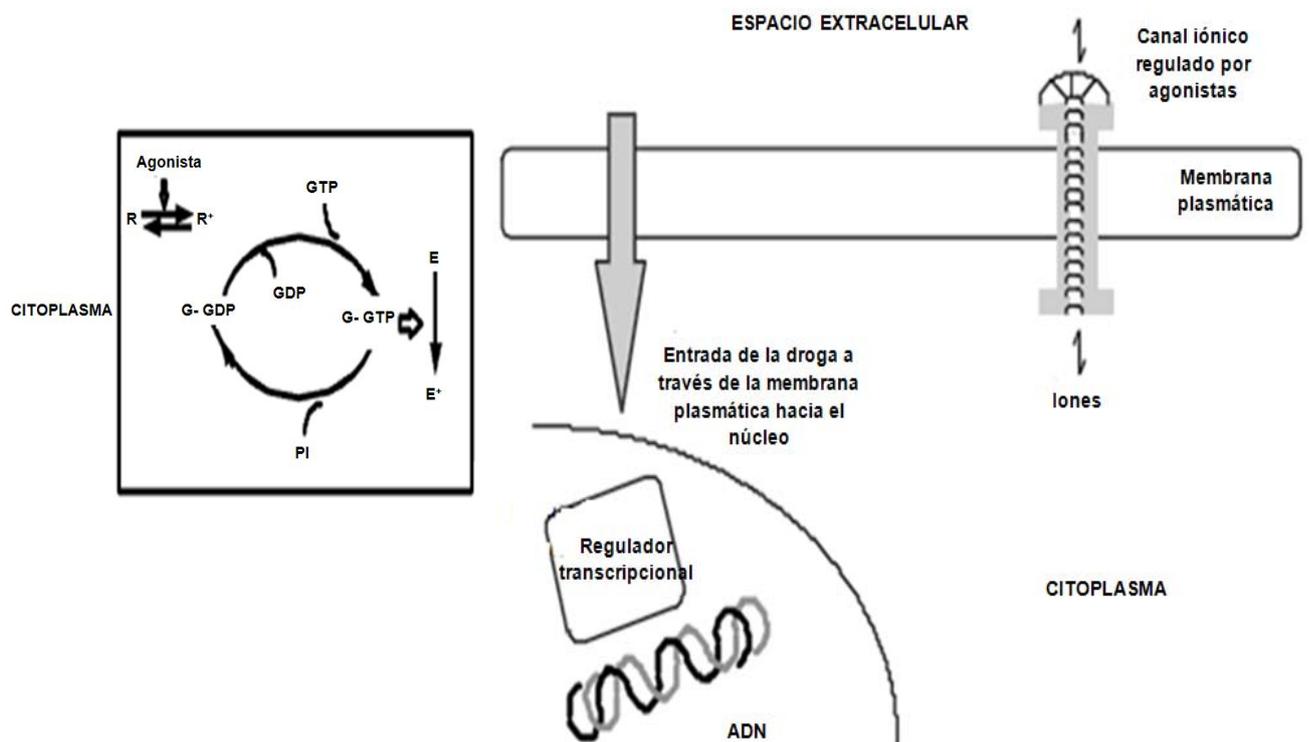


Fig. 6.24. Uso de un conductor iónico transmembrana cuya apertura es dependiente de la unión de un ligando¹⁵

¹⁵ GARD P, (2001). “Human Pharmacology”. Taylor & Francis, England, p. 169

6.5 ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO – RECEPTOR.

Estos aspectos pueden ser representados de la siguiente manera:



En la cual [R] es la concentración de receptores libres, [A] es la del fármaco *libre* en la vecindad de los receptores y [AR] la del complejo fármaco-receptor. Diversas transformaciones matemáticas generan la siguiente ecuación, útil para determinar el grado de unión de una fármaco a un receptor:¹⁶

$$B = \frac{B_{max} \times F}{KD + F}$$

- a. B es la unión del fármaco
- b. Bmax es la capacidad máxima de unión del receptor (el número de sitios disponibles para la unión con el fármaco)
- c. KD (*constante de disociación*) es un parámetro que mide de manera inversa la afinidad de la interacción (y es igual a la dosis del fármaco necesario para ocupar el 50% de los sitios de unión)
- d. F es la concentración del fármaco libre (para efectos prácticos, se puede considerar igual a la concentración total del fármaco administrado, porque en general, la fracción unida es siempre mucho más baja que la libre).

Se puede expresar la consecución del efecto farmacológico por medio de la siguiente ecuación:

$$E = \frac{E_{max} \times Dosis}{DE50 + Dosis}$$

- a. Emax se refiere al efecto máximo que puede ser obtenido.

¹⁶ CFr. Florez, Jesus. (1997) "FARMACOLOGÍA HUMANA". Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 13, 14.

b. DE50 a la dosis que es requerida para lograr *la mitad* de dicho efecto.

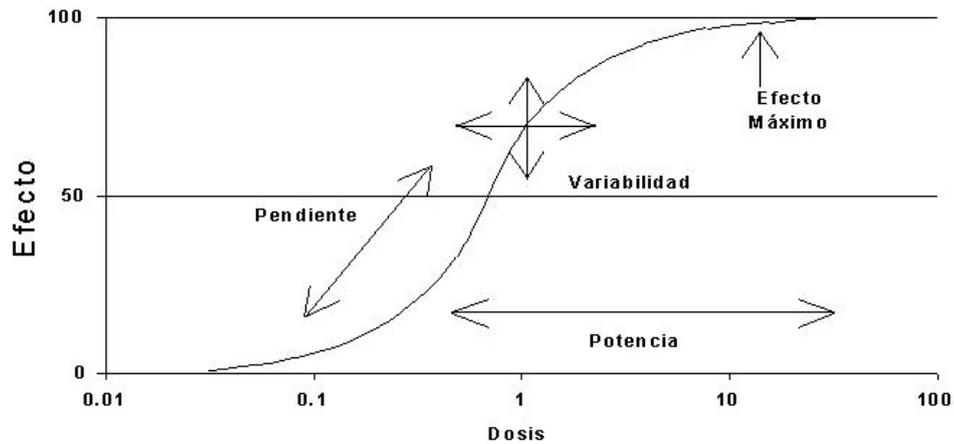
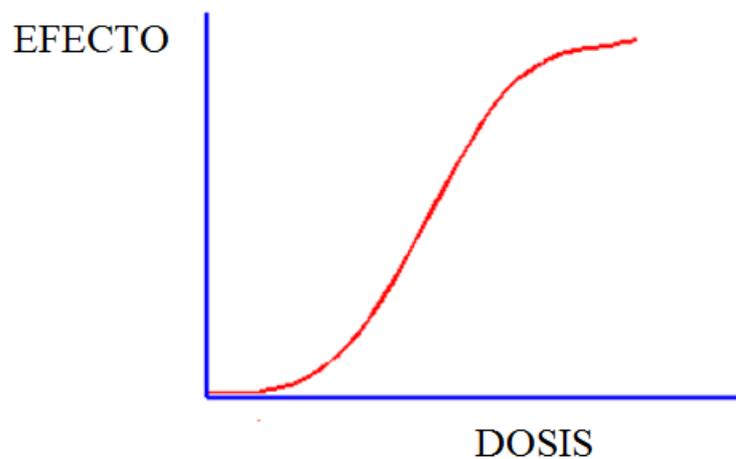


Fig. 6.25. Curva Dosis-Efecto en donde se muestran las principales partes del efecto farmacológico de un fármaco en un ser vivo, hasta alcanzar el efecto deseado.

CURVA DOSIS RESPUESTA.

Es la representación cuantitativa del efecto de un fármaco, expresa el efecto biológico en función de la concentración de un fármaco.

Dosis: Es la cantidad de medicamento que se administra a un ser vivo para producir un efecto determinado (Peso, edad y sexo).



Respuesta: Pueden ser de 2 tipos:

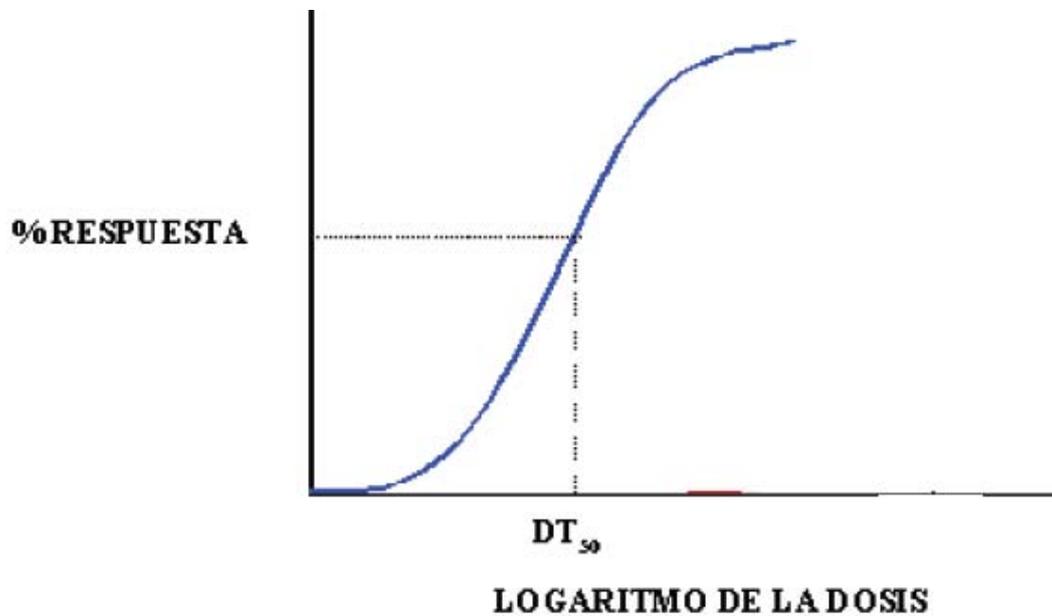
1. Respuesta Gradual: Mide alguna propiedad o actividad. Ejem. Variación de peso (en gr), diuresis (en ml).

La relación entre la dosis y la intensidad del efecto generado, da una curva sigmoidea y se distinguen 3 componentes:

- Efecto máximo (meseta de la curva)
- Porción lineal de la curva, reconocida entre el 20 y 80 % del efecto.
- Dosis efectiva 50 (DE 50): Dosis que se requiere para producir 50% del efecto máximo.

Potencia: Dosis requerida para producir un determinado efecto.

Eficacia: Efecto máximo que puede producir un fármaco.



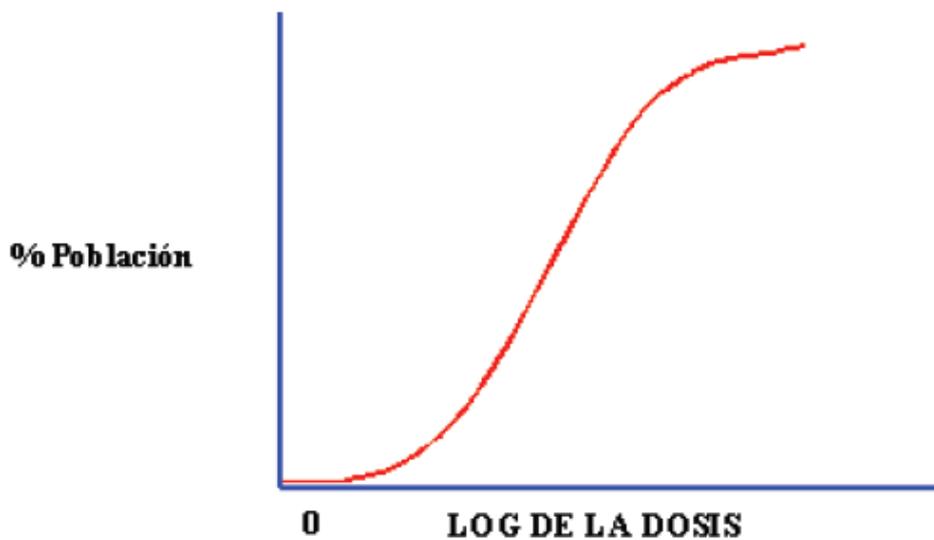
En este tipo de gráfica se determina la INTENSIDAD de una respuesta farmacológica expresada en una curva Dosis-Respuesta.

2. Respuesta Cuantal: Sólo pueden registrarse como existentes o inexistentes. Ejem. Muerte, convulsión, alivio del dolor, etc.

Para obtener esta curva primero se determina la dosis que se requiere para producir un efecto en un gran número de persona o animales. Esta curva nos permite determinar:

- **Dosis Eficaz Media (DE50):** Dosis a la que el 50% de individuos presentan el efecto cuantal especificado.

- **Dosis Tóxica Media (DT50):** Dosis necesaria para producir efecto tóxico en 50% de animales.
- **Dosis Letal Media (DL50):** Indica la muerte del animal experimental por el efecto tóxico.
- **Índice Terapéutico (IT):** Es la relación o el cociente entre la DL50 y DE50. Es una medida de seguridad clínica. Un IT amplio indica seguridad y manejo relativamente sencillo, lo contrario indica peligrosidad.
- **Rango Terapéutico:** Intervalo entre la DE50 y la DT50



En esta gráfica se encuentra la FRECUENCIA con la cual una dosis de un agente químico produce una respuesta.

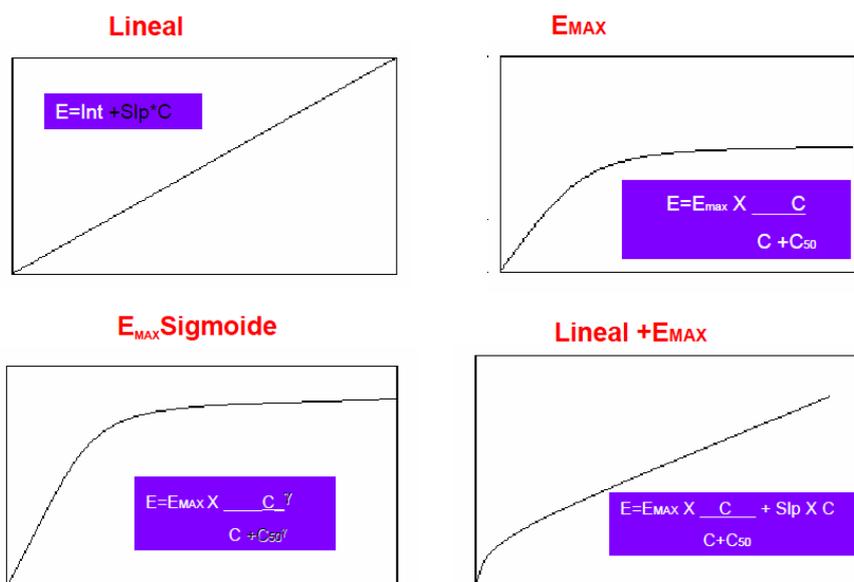


Fig. 6.26. Modelos farmacodinámicos.

UNIDAD 7: REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS.

7.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A LA OMS.

La OMS define RAM como cualquier efecto perjudicial o indeseable producido por un fármaco, administrado en dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

Cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.¹

Dicho de otra manera, una reacción adversa medicamentosa (RAM) es aquella que modifica desfavorablemente el curso clínico del síntoma, de la enfermedad tratada y causa incomodidad o agravamiento general del paciente, y que aparece después de la administración de una dosis terapéutica.

7.2. MECANISMOS Y CLASIFICACIÓN.

La acción farmacológica de los fármacos con fines terapéuticos está unida al riesgo de aparición de efectos indeseables, y todos los fármacos, aun utilizados correctamente, pueden causar efectos no deseados.

Algunas son consecuencias de las acciones citotóxicas del fármaco o sus metabolitos, otras tienen orígenes más imprecisos u obedecen a trastornos de naturaleza genética.

¹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **FARMACOLOGÍA GENERAL**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 125.

Las reacciones adversas se clasifican mayoritariamente, según la clasificación de Rawling en:

- “Tipo A o Dosis dependientes:

Corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y previsibles. Son las más frecuentes (70 al 80%) y producen una morbilidad elevada pero una mortalidad baja. Pueden afectar a cualquier persona que reciba fármacos. No suelen ser graves y se conocen antes de que el fármaco sea administrado a través de los modelos de experimentación animal. Se producen por:

- a) Concentraciones anormalmente elevadas del fármaco en el lugar de acción, por alteraciones farmacocinéticas. Especial interés tiene el manejo de fármacos inductores o inhibidores el sistema del citocromo P450.

- b) Alteraciones farmacodinámicas;

- Tipo B o Idiosincráticas:

Son imprevisibles, no relacionadas con los efectos farmacológicos, por un mecanismo de hipersensibilidad celular o humoral, o idiosincrático (relacionado con algún déficit enzimático congénito, como el déficit de Glucosa-6-P-Deshidrogenasa). Son poco frecuentes y no son reproducibles, pero de una mortalidad elevada o graves. Algunos ejemplos:

Isoniacida (hepatotoxicidad), anemia hemolítica de la Penicilina, trombocitopenia de quinina o quinidina, lupus por hidralazina o procainamida, anemia hemolítica por alfametildopa, anemia aplásica por cloranfenicol, clozapina o metimazol, reacción alérgica a penicilinas o aplasia medular producida por metamizol, etc.

Idiosincráticas, intolerancia, reacciones pseudoalérgicas y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

. Tipo C:

Son los efectos asociados con tratamientos prolongados. (Nefropatías o insuficiencia renal).

.Tipo D:

Son las retardadas, es decir, las que aparecen meses o años después de haber retirado el fármaco. (Carcinogénesis o teratogénesis).”²

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN EL RIESGO TERATOGENICO (FDA).

TIPO A. No muestran riesgo aparente para el feto, considerados seguros.

TIPO B. No hay pruebas de riesgo en humanos: su uso se acepta durante el embarazo.

TIPO C. No puede descartarse el riesgo: sólo en situaciones en que no existe otro fármaco más seguro.

TIPO D. Evidencia positiva de riesgo fetal humano: sólo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras.

TIPO X. Contraindicados en el embarazo o mujeres que puedan quedar embarazadas.

Asimismo, es necesario mencionar que una RAM se considera que es grave cuando:

- Ocasiona la muerte
- Pone en peligro la vida
- El paciente precisa ser hospitalizado
- Ocasiona una incapacidad/invalidéz
- Da lugar a una anomalía congénita

² CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 125.

7.3 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS.³

RELACIONADOS CON EL FÁRMACO: aumentan el riesgo de aparición de las RAM.

- La vía de administración parenteral.
- Las dosis elevadas y una larga duración del tratamiento.
- La polifarmacia

RELACIONADOS CON LA PERSONA

- Edad: los adultos mayores, los jóvenes y los adultos de mediana edad tienen más probabilidades.
- Sexo: mujeres.
- Predisposición genética.
- Enfermedades y tratamientos: desnutrición, hipoalbuminemia, insuficiencia renal y hepática, infecciones, inmunodeficiencias, asma y tratamiento con beta-bloqueantes.

| Tabla. Factores de riesgo para RAM. | |
|---|---|
| a) Factores biológicos Sexo Edad Raza | c) Factores farmacológicos Polimedicación Dosis y duración del Tratamiento Tipo de fármaco |
| b) Factores patológicos Pluripatología Severidad del proceso | d) Factores psicosociales Mal cumplimiento Errores en la toma |

Tabla. 7.1. Resumen de los factores de riesgo relacionados con las RAM.

³ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 126-128.

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varias causas:

a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).

b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).

c) Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).

d) No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los enfermos. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. En otros casos, existe un factor farmacogenético que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).

e) Aparecen cuando coinciden la administración del fármaco con la existencia de una infección viral.

f) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipos A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular.

g) Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipos A o B). Se trata de interacciones con elementos celulares que originan

modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.

h) Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipo A). Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula. En cuanto a los factores responsables de la aparición de los efectos adversos, se pueden diferenciar los siguientes:

a) No propios del fármaco.

b) Intrínsecos al enfermo: edad, sexo, características genéticas que modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica, una tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

c) Extrínsecos al paciente: el propio médico y el ambiente.

- Propios del fármaco:
- Debido a sus propiedades: efectos secundarios y colaterales y efectos tóxicos del fármaco o su metabolito.
- Interacciones de fármacos
- Mal uso del fármaco.

7.4 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LAS RAM.

La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y, por la otra, de su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la

atención del médico o del paciente; otras veces, por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar reacciones adversas.

Una reacción grave, como la depresión de la médula ósea, se valora de manera distinta si aparece como consecuencia del tratamiento de un catarro o en el tratamiento de un cáncer.

Una reacción leve, como puede ser la inestabilidad o la somnolencia, resulta grave en un paciente que tiene que conducir un vehículo.

Existe cierta confusión o variedad en la terminología. Sin pretensiones de exclusividad, utilizamos la siguiente:

Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos).

Reacción alérgica: es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Reacción idiosincrática: es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta «anormal» que ciertos individuos tienen frente a un fármaco.

7.5. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA E INVESTIGACIÓN DE ELLAS.

Tradicionalmente se ha definido la Epidemiología como el estudio de la distribución y determinantes de la salud y de las enfermedades en las poblaciones humanas. En la actualidad, este concepto se ha ampliado también al estudio de la intervención de los propios servicios sanitarios. Así mismo, el cambio en las patologías más prevalentes y en las características demográficas de muchas poblaciones, así como los avances que se han producido en el campo biomédico han contribuido a cambiar los centros de interés y a evolucionar los métodos propios de esta disciplina.

La incidencia de reacciones adversas está en función de la edad y del número de fármacos que se toman. Las reacciones adversas son entre 2 y 7 veces más frecuentes en los mayores de 65 años que en adultos más jóvenes. Son las reacciones tipo A las que determinan este hecho, no siendo más frecuentes las de tipo B. Hay un reducido grupo de fármacos responsables de una cantidad desproporcionada de reacciones adversas: Aspirina, AINE, Anticoagulantes, diuréticos, antidiabéticos, digoxina, glucocorticoides, antibióticos, antidiabéticos, antineoplásicos, psicofármacos.

En pacientes ambulatorios, mediante estudios retrospectivos, se ha estimado que el 20% ha tenido alguna vez una reacción adversa. Se estima que cerca del 15% de los pacientes mayores de 65 años que acuden a un servicio de urgencias lo hacen por problemas relacionados con la medicación. Entre el 2 y el 5% de los ingresos hospitalarios son por efectos adversos, con una mortalidad que varía entre el 2 y al 12%.

Entre los pacientes hospitalizados, si toman menos de 6 fármacos, la probabilidad de una reacción adversa es del 5%; pero ésta asciende al 40% si se toman 15 medicamentos. En diversos estudios se ha establecido que la incidencia en el medio hospitalario oscila entre el 20-30%.

Por tanto, la Farmacología comienza desde que se descubre un medicamento y su síntesis posterior, entonces se lleva a cabo un largo proceso que se inicia con la Farmacología Experimental, la cual utiliza modelos animales.

En el transcurso de este estudio se analiza lo siguiente:

1. La **Farmacodinamia**
2. La **Farmacocinética**, en su absorción, biotransformación y excreción.

Además se llevan a cabo estudios de Toxicología para determinarla a corto y largo plazo.

Y finalmente, una vez concluida la etapa anterior se pasa a la Farmacología Humana, la cual consta de las siguientes fases:

- Fase I: Tolerabilidad.
- Fase II: Farmacocinética, Farmacodinámica.
- Búsqueda de dosis.
- Fase III: Ensayo clínico, Eficacia.
- Fase IV: Farmacoepidemiología.
- FVG: Farmacovigilancia.
- EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos.

La fase IV tiene lugar una vez que el medicamento ya se ha comercializado y han transcurrido años de su introducción en el mercado, es decir cuando ya en grandes masas de personas los efectos beneficiosos o no del mismo son evidentes.⁴

⁴ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "**FARMACOLOGÍA GENERAL**". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 130.

CONCEPTOS IMPORTANTES:

Farmacovigilancia: Actividad que tiene como objeto la detección de los efectos adversos, así como las interacciones de los medicamentos en poblaciones humanas para mantener un control de los medicamentos que se usan en diversas enfermedades humanas. Se realiza por el reporte de las reacciones adversas.

Eficacia: Capacidad intrínseca del medicamento de modificar el curso clínico de una enfermedad en el menor tiempo posible.

Efectividad: Capacidad del fármaco para aliviar un malestar de salud pero en la práctica clínica habitual y no en pacientes seleccionados en ensayos clínicos, el fármaco eficaz modifica el curso clínico de una enfermedad rápidamente.

Los objetivos de la farmacoepidemiología son los siguientes:

- Examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual.
- Caracterizar las contradicciones e inconsistencias que tanto dificultan la continuidad.
- Hacer un seguimiento de la influencia de la polarización y el conflicto sobre la racionalidad y el curso de la investigación farmacológica.

PRINCIPALES ÁREAS DE ACCIÓN DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGIA.

- Uso racional de medicamentos.
- Correcta Prescripción.
- Uso de medicamentos: eficaces, seguros, de bajo costo (baratos) y convenientes.
- Farmacodivulgación.
- Farmacovigilancia.⁵

⁵ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 130.

UNIDAD 8: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

8.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.¹

Se entiende por interacción farmacológica, la modificación de los efectos de un fármaco debida a la administración concomitante de otro fármaco.

Los tipos de interacciones más frecuentes son:

INTERACCIÓN FÁRMACO-FÁRMACO: por ejemplo: cimetidina-teofilina, betabloqueante-calcioantagonista, anticoagulante-antiinflamatorio, antiácido-quinolona, etc.

Existen dos tipos principales de interacciones entre medicamentos:

A) Interacciones farmacocinéticas: se modifica el aporte de fármaco a su lugar de acción.

B) Interacciones farmacodinámicas: se modifica la capacidad de respuesta del órgano o sistema efector.

AGONISMO FARMACOLÓGICO

Una sustancia agonista es la que se une al receptor, produciendo un estímulo del receptor, aumentando sus acciones y efectos. .²

AGONISMO INVERSO

Este fenómeno depende de dos factores:

¹ KATZUNG B, (2002) **“Basic and Clinical Pharmacology”** 8a ed. Manual Moderno, México, p. 1271.

² CFr. Florez Jesus. (1997) **“FARMACOLOGÍA HUMANA”**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 10.

- Presencia de *actividad constitutiva* en el receptor, es decir, que depende del hecho de que cierto número de receptores pueda activarse espontáneamente en ausencia de su ligando.

- Existencia de al menos dos conformaciones diferentes del receptor, siendo una su forma activada.

El agonista inverso se une a la forma activa y la hace cambiar hacia la forma no-activa, desplazando el equilibrio y causando una reducción neta de la forma constitutivamente activa; así, la unión del agonista inverso genera un efecto *opuesto* al del agonista convencional y además tiende a impedir la unión del mismo (*ocupa el sitio activo*).

PRINCIPALES RECEPTORES

| RECEPTORES | TIPOS |
|--|---|
| Adrenérgicos | Alfa (α) |
| Colinérgicos | Beta (β) Dopaminérgicos (D) |
| De autacoides | Histaminérgicos (H) Triptaminérgicos (5-HT) o serotoninérgicos Angiotensina II (AT) Cininas (bradiquinina y calidina) Prostaglandinas (P) Leucotrienos (LT) Endotelinas (ET) Vasopresina (V) |
| De opioides | Mu (μ) Kappa (K) Delta (σ) |
| Purinérgicos | Adenosina (A o P) ATP UTP ADP |
| De neurotransmisores centrales aminoacídicos | Glutamato y aspartato |

| | |
|-------------|------------------|
| De hormonas | Hipotalámicas |
| | Hipofisiarias |
| | Insulina |
| | Glucagón |
| | Glucocorticoides |
| | Andrógenos |
| | Estrógenos |
| | progesterona |

Tabla. 6.20. Receptores y sus principales tipos.

RECEPTORES PRESINÁPTICOS Y POSSINÁPTICOS

El receptor possináptico es aquel que se localiza en las estructuras no neurales y reciben inervación (músculo liso y glándulas).

El receptor presináptico es aquel que se localiza en las terminaciones axónicas, que al ser activados facilitan o inhiben la liberación del neurotransmisor.

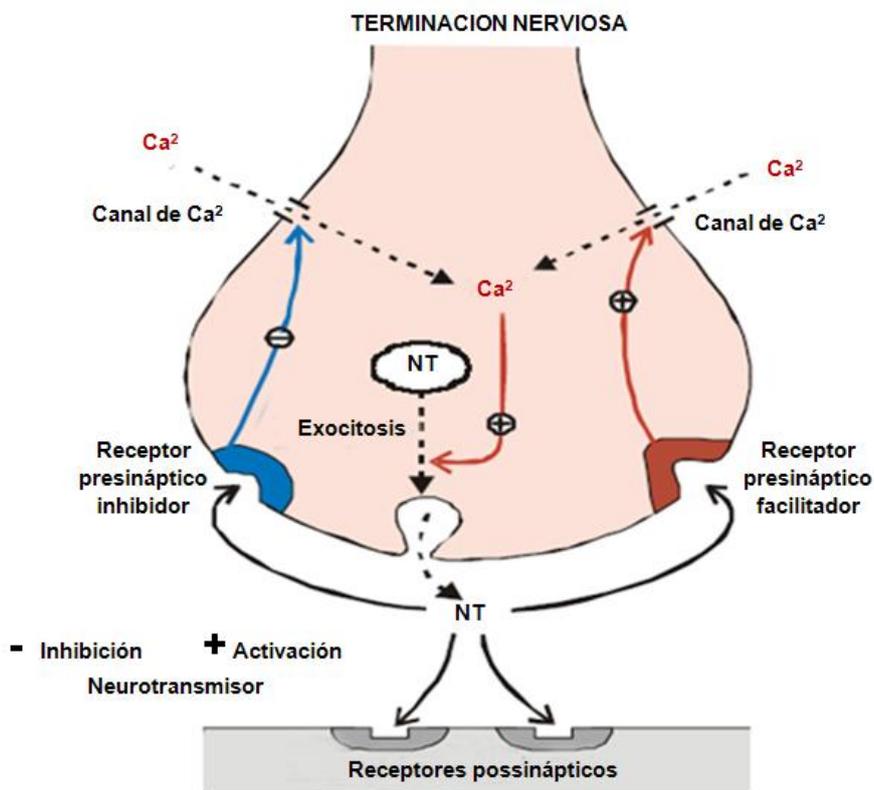


Fig. 6.21. Interacción de una terminación nerviosa con los receptores possinápticos y los procesos farmacológicos que se realizan.³

³ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 65.

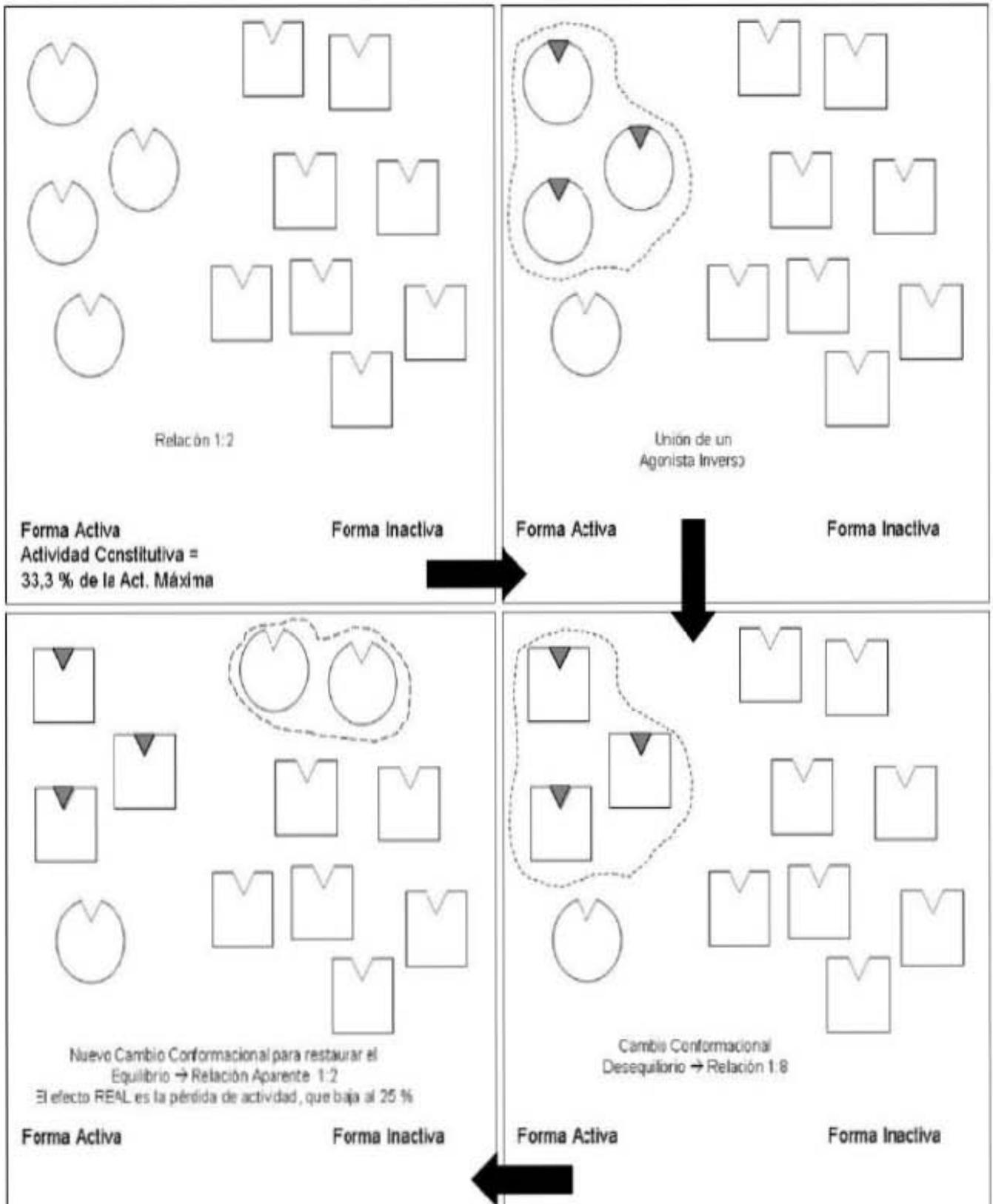


Fig. 6.11. Se observa como la unión del agonista inverso tiende a generar un efecto opuesto al de un agonista clásico, pudiendo incluso desaparecer por completo la actividad constitutiva de un receptor.

ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO

Es la interferencia (disminución o anulación) de la acción de una sustancia química mediante la acción de otra. Es cuando se produce la anulación de una respuesta por la ocupación de los receptores, anulando su **acción** farmacológica. (Acetilcolina - organofosforados), puede ser: no competitivo y competitivo, este a su vez puede ser reversible e irreversible.

Se puede definir el término Antagonista como el de una molécula que se une al receptor sin inducir en él la producción de la función a la que está destinado (*sin activarlo; en otras palabras, sin cambiar su conformación*); por tanto, la acción de un antagonista sería simplemente la de impedir la unión del agonista endógeno. De acuerdo con su naturaleza y mecanismo se puede clasificar en químico, fisiológico y farmacológico.⁴

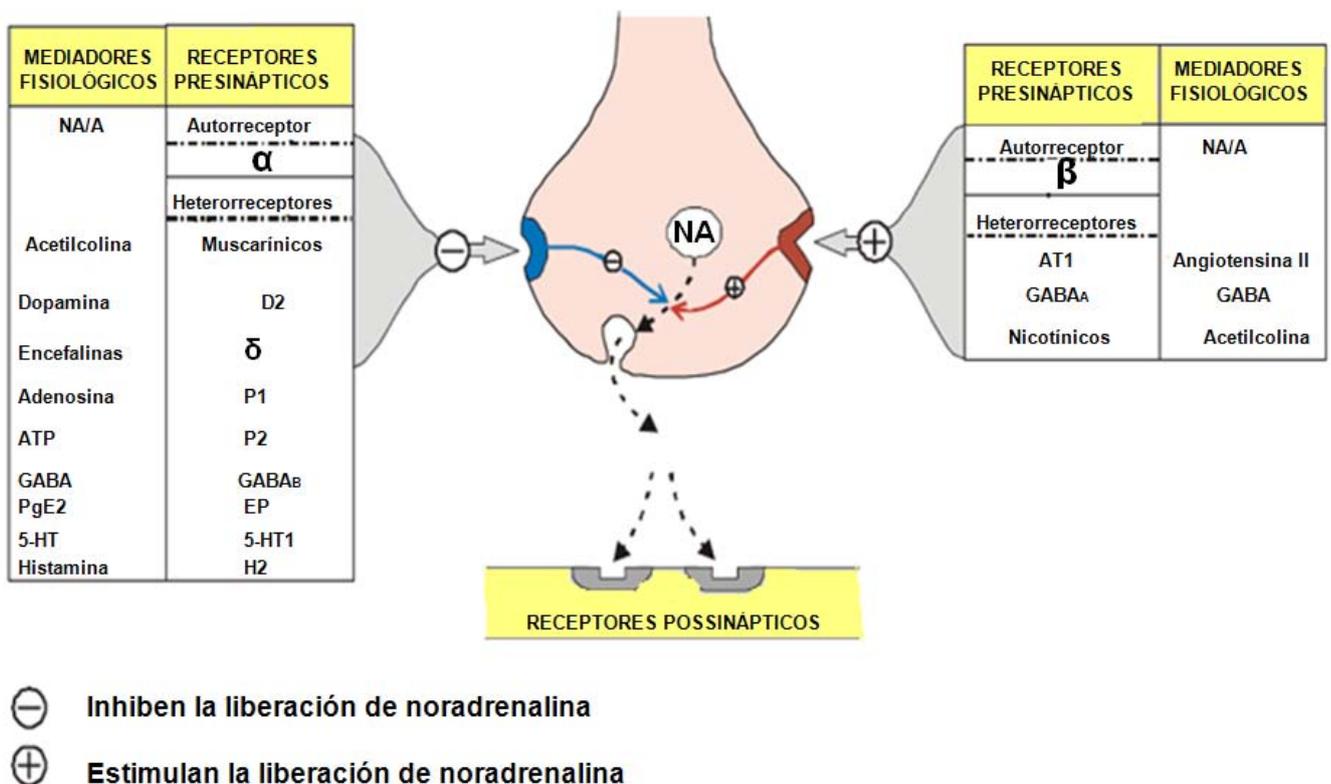


Fig. 6.12. Inhibición y estimulación de la liberación de noradrenalina.

⁴ Cfr. Florez, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 10-12.

Hay dos tipos de antagonista:

a. **ANTAGONISTAS COMPETITIVOS:** el agonista en concentraciones relativamente altas (y en función de la Ley de Acción de Masas) puede llegar a desplazar al antagonista, permitiendo que la función a fin de cuentas pueda presentarse; sin embargo el logro de esta función se da a expensas de dificultad mucho mayor que la habitual. Son sustancias que compiten por la ocupación de un receptor, no permitiendo que el otro lo ocupe, pero no producen una acción farmacológica aunque se manifiesten sus efectos farmacológicos.⁵

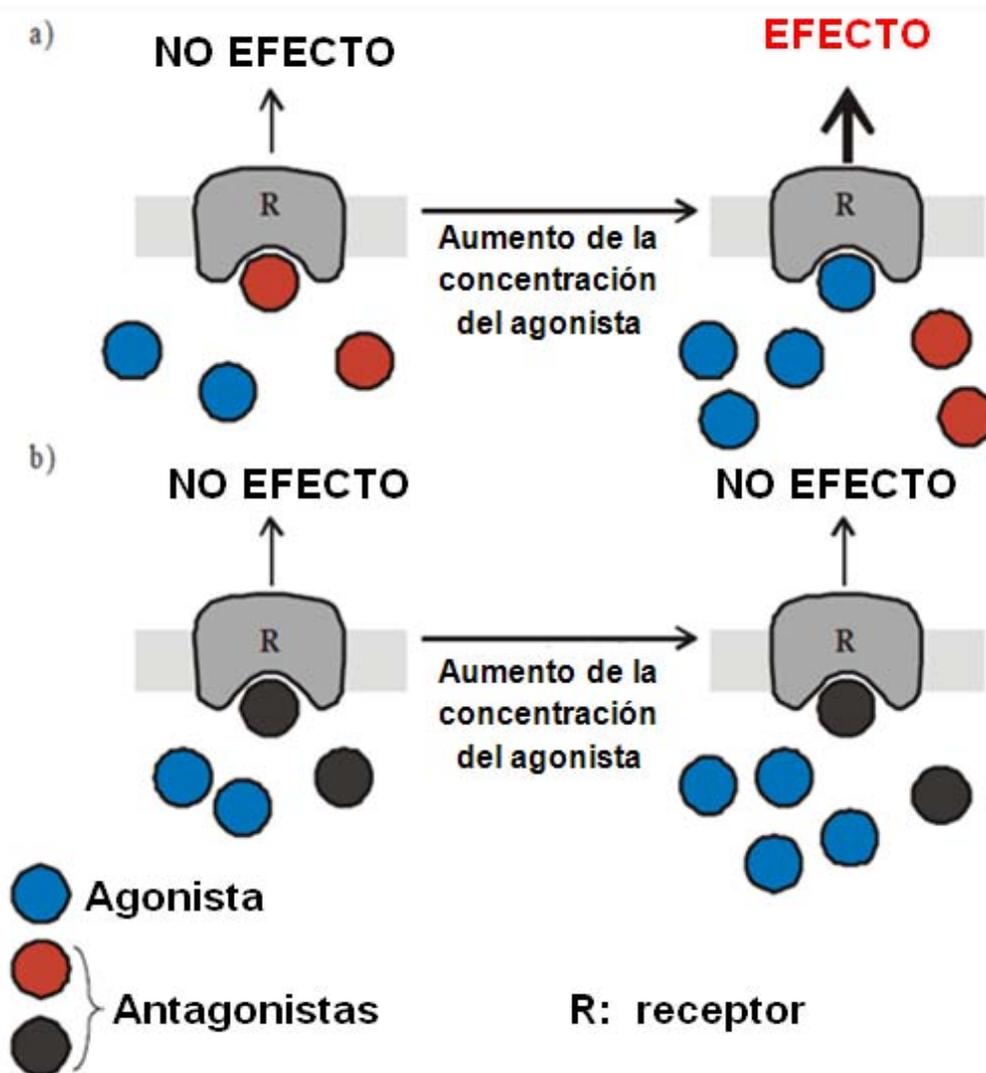


Fig. 6.13. Ejemplo de la competencia entre un agonista y un antagonista por fijarse al receptor para producir el efecto farmacológico⁶

⁵ CFr. Florez, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, p. 12.

⁶ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **"FARMACOLOGÍA GENERAL"**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 69.

b. **ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS:** al situarse en otro sitio del receptor, no pueden ser desplazados por el agonista, por lo que el efecto antagónico persistiría aún en la presencia de concentraciones elevadas del ligando endógeno. Por esta razón, a este tipo de antagonismo también se le suele conocer como antagonismo no superable. Son sustancias que tienen efectos farmacológicos antagónicos, pero no ocupan un mismo receptor. (alcohol vs. cafeína).

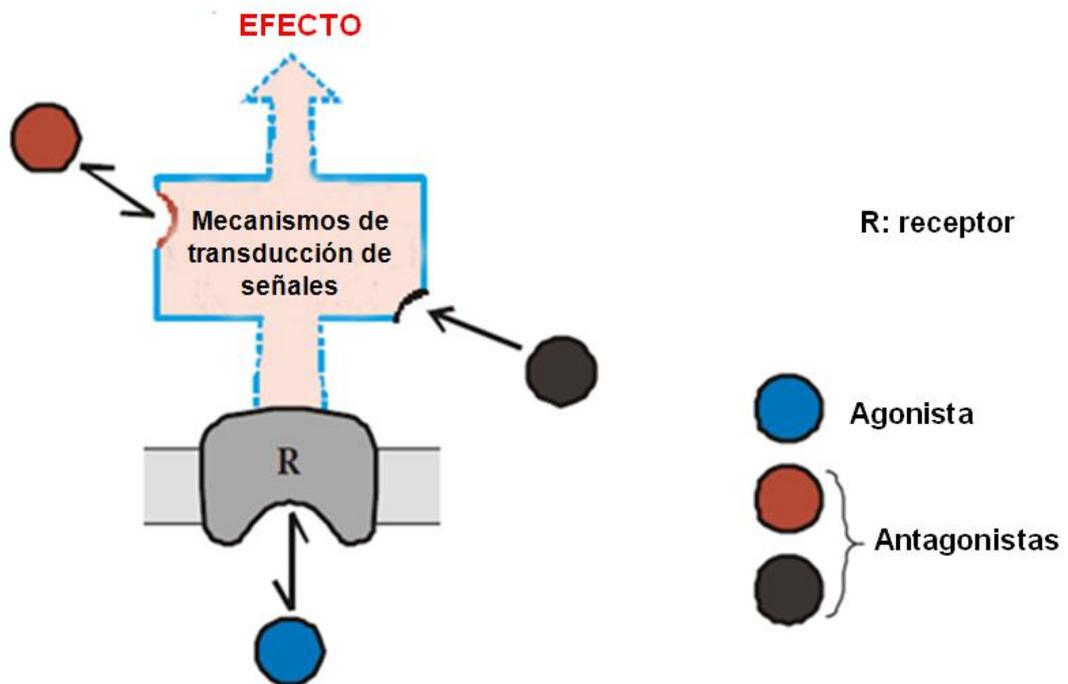


Fig. 6.14. Ejemplo de un antagonismo no competitivo, como se observa, nada se interpone entre el agonista y el receptor, los antagonistas sufren mecanismos de transducción de señales para que se produzca el efecto deseado.⁷

⁷ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **FARMACOLOGÍA GENERAL**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 71.

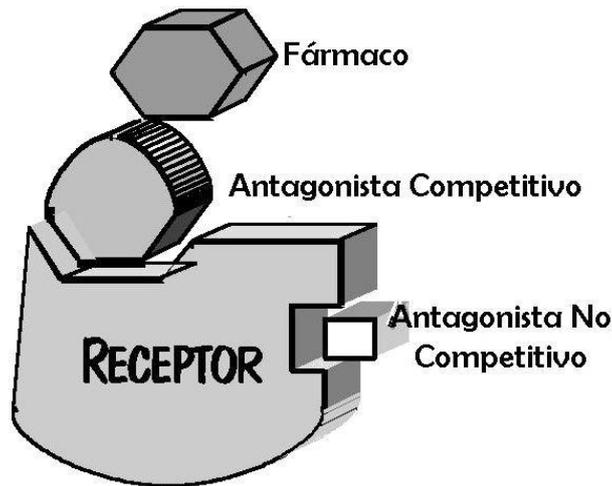


Fig. 6.15. Ejemplo de antagonista competitivo y no competitivo para unirse al receptor y de esta manera inhibir o modificar el efecto farmacológico.

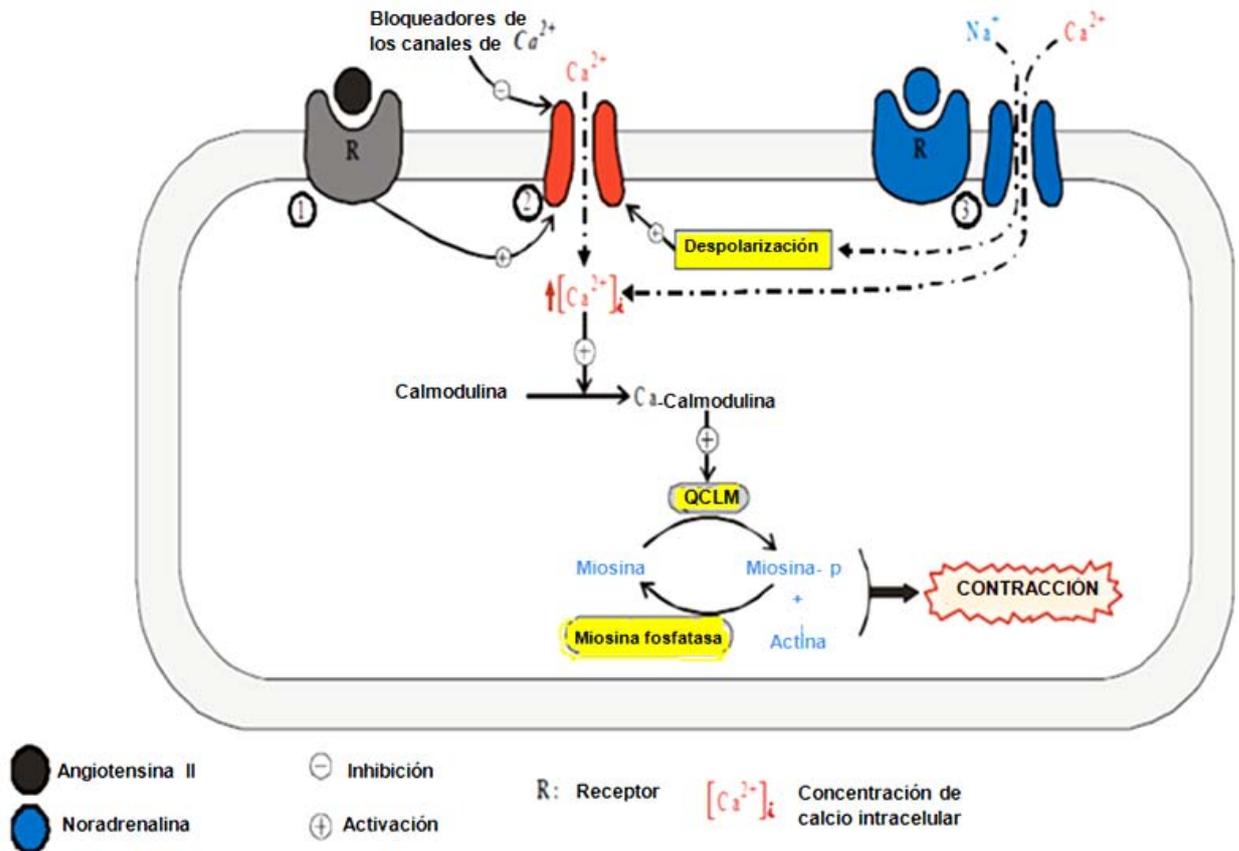


Fig. 6.16. Antagonismo farmacológico no competitivo de los bloqueadores de los canales de calcio frente a agonistas que provocan contracción del músculo liso vascular.⁸

⁸ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 72.

a) **ANTAGONISTA QUÍMICO:** Se produce como resultado de una reacción química entre dos sustancias, lo que origina la pérdida del efecto farmacológico o tóxico de la sustancia activa.

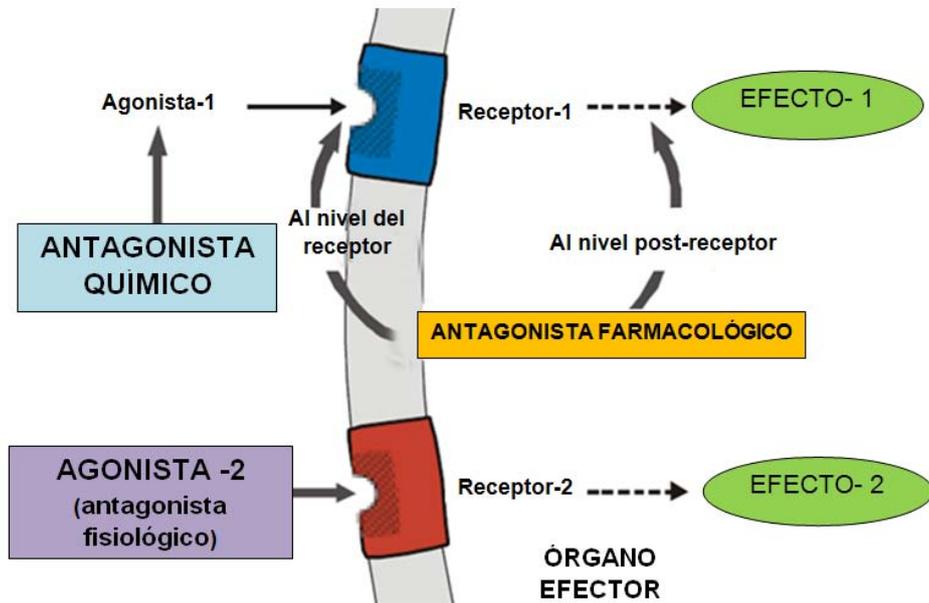


Fig. 6.17. Sitios de unión a receptor de un Antagonista químico para inhibir o inducir el efecto farmacológico.⁹

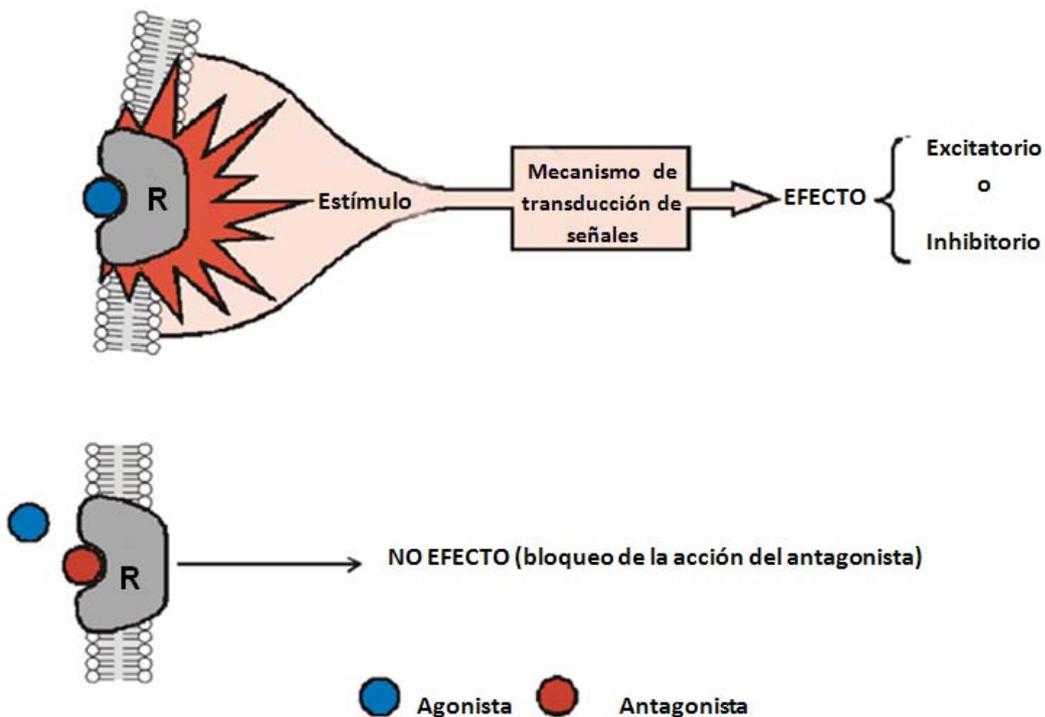


Fig. 6.18. Sitios de unión a receptor de un Antagonista químico para inhibir o inducir el efecto farmacológico.¹⁰

⁹ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 67.

¹⁰ CFr. Ibid. p. 62.

SINERGISMO FARMACOLÓGICO

Las interacciones entre dos fármacos no siempre implican disminución del efecto de uno de ellos. Si la respuesta se favorece en lugar de inhibirse, se obtiene el SINERGISMO, con dos posibilidades básicas:

Sinergismo de Suma: Producido cuando dos fármacos implicados en una respuesta tienen actividad por sí solos, la cual se suma al estar ambos presentes, produciendo un efecto que es la SUMA de los individuales. Generalmente se da si los mecanismos de acción de cada fármaco son diferentes. Ejemplo: El uso conjunto de agonistas adrenérgicos y antagonistas muscarínicos: Producen taquicardia, manifestada más intensamente en presencia de ambos (suma de efectos).

Sinergismo de Potenciación: Se considera que solamente uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir que es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de “ayudar” a que ese efecto se realice con mayor facilidad, pero de por sí, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas.

Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciará un efecto notable, sin embargo, estas sustancias serán capaces de hacer que las penicilinas actúen más favorablemente, puesto que no se verán destruidas.

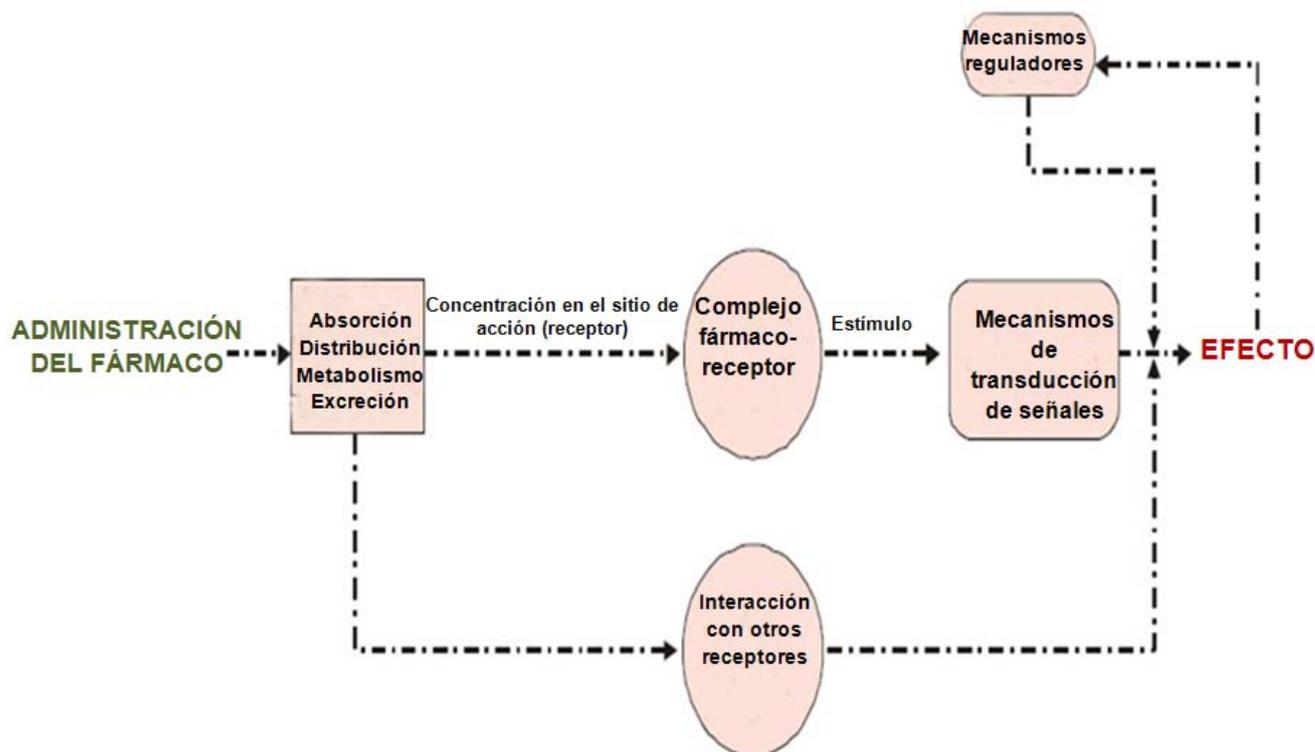


Fig. 6.19. FACTORES QUE CONDICIONAN EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS¹¹

A) INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

a) Que reducen el aporte de fármaco al lugar de acción.

1) Interacciones en la absorción gastrointestinal: Los antiácidos reducen la absorción de tetraciclinas, y en general de metales pesados (hierro); Los inhibidores de la secreción gástrica reducen la absorción de hierro y Atazanavir (un antiretroviral); etc.

Inducción de las enzimas que metabolizan los medicamentos:

Sobre todo la inducción del Sistema del Citocromo P450 (Rifampicina y barbitúricos son los principales); Carbamacepina, fenitoína. Esto afecta a un gran número de fármacos (anticoagulantes, antiretrovirales, itraconazol, anticonceptivos, ciclosporina...).

2) Inhibición en la captación o unión celular: antidepresivos tricíclicos.

¹¹ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 63.

b) Que aumentan el aporte de fármaco al lugar de acción.

1) Inhibición del metabolismo: Sobre todo los inhibidores del citocromo P450, sobre la subfamilia del CYP3A, que afecta a numerosos fármacos. Inhibidores principales son: Cimetidina, ketoconazol o itraconazol, macrólidos. Otros son la Amiodarona, Clofibrato, Metronidazol, Isoniacida.

2) Inhibición del transporte del fármaco. La glucoproteína P sirve para sacar fármacos de las células (por ejemplo digoxina, antineoplasicos, inhibidores de la proteasa).

Algunos fármacos inhiben esta proteína, por ejemplo la Quinidina (aumenta la toxicidad de digoxina). Hay sistemas de transporte tubular renal para eliminación de fármacos que son inhibidos por algún medicamento (probenecid, fenilbutazona y aspirina), y así se puede aumentar los niveles plasmáticos de metrotexate y penicilinas.

3) Elevada unión a proteínas plasmáticas

B) INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.

Asociación de aspirina y anticoagulantes y aumento del riesgo de sangrado. AINE y anticoagulantes: aumento del riesgo de sangrado digestivo y úlceras.

Los AINE antagonizan los efectos antihipertensivos de los IECA, Betabloqueantes y diuréticos.

Espironolactona e IECA y la producción de hiperpotasemia. fármacos para la erección y nitratos pueden producir hipotensión severa.

C) INTERACCIONES FÁRMACO-ENFERMEDAD:¹²

| | |
|--|---|
| Úlcera péptica o hemorragia estomacal | <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroides (como prednisona o hidrocortisona) administrados por vía inyectable u oral (no aplicados sobre la piel en cremas o lociones). - Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (como ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno) - Anticoagulantes (como heparina y warfacina) |
| Anemia (disminución de la producción o aumento de la destrucción de glóbulos rojos) | <ul style="list-style-type: none"> - Ciertos antibióticos (como el cloranfenicol) - Algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como fenilbutazona) - Fármacos contra la malaria o la tuberculosis en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD |
| Disminución de la producción de glóbulos blancos, con aumento del riesgo de infección | <ul style="list-style-type: none"> - Determinados antipsicóticos (como la clozapina) - Fármacos anticancerígenos - Algunos fármacos antitiroideos (como el propiltiouracilo) |
| Lesión hepática | <ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol (uso repetido en dosis excesivas) - Algunos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis (como la isoniacida) - Cantidades excesivas de compuestos de hierro - Muchos otros fármacos, especialmente en personas con enfermedades hepáticas preexistentes o que consumen bebidas alcohólicas en exceso |
| Lesión renal (el riesgo de lesiones del riñón provocadas por fármacos aumenta con la edad) | <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (uso repetido de dosis excesivas) - Antibióticos aminoglicósidos (como kanamicina y neomicina) - Algunos fármacos anticancerígenos (como la oisplatina) |

TABLA 8.1. Resumen de fármacos que ayudan al tratamiento de diversos malestares.

¹² KALANT H, Roschlaud W, (2002). **“Principles of Medical Pharmacology”** 6a ed. Oxford University, México, p. 939.

D) INTERACCIÓN FÁRMACO-ALCOHOL:

Alcohol como inductor enzimático, que interacciona con antibióticos: como efecto antabús, metronidazol.¹³

E) INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE:

El fármaco puede verse afectado en su biodisponibilidad, eficacia, efecto adverso y terapéutico. También puede afectar al estado nutritivo.

El riesgo de la interacción fármaco- nutriente depende de:

- Las características del fármaco.
- De la dieta.
- Del paciente.

TIPOS DE INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE

Alimentos y respuesta farmacológica: Alimentos que afectan al fármaco y que modifican la acción de éstos.

Alteraciones en la liberación del fármaco:

- La comida con excesivo vinagre provoca la liberación del fármaco.

Alteraciones en la absorción del fármaco:

- La alimentación puede afectar el pH y modificar las secreciones.
- Los productos lácteos junto con tetraciclinas forman quelatos.
- La ingesta de grasa con griseofulvina, inhibe la absorción del fármaco.

Alteraciones en la distribución del fármaco:

- Un estado nutritivo con desnutrición previa disminuye la albúmina en sangre y modifica la respuesta farmacológica.

Alteraciones metabólicas del fármaco:

- Teofilina: se ve afectada por el contenido proteico de la dieta.
- Dieta rica en proteínas: disminuye la semivida de los fármacos.

¹³ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 130.

- Dieta rica en lípidos e hidratos de carbono: prolongan la acción de ciertos fármacos.

Alteración en la excreción del fármaco:

- Hay nutrientes que generan dieta alcalina (Na y P) es decir, verduras.
- Hay nutrientes que generan dieta ácido, ricas en proteínas (carne y pescado).
- Con la dieta se modifica el pH de la orina con lo que disminuye o incrementa la excreción de ciertos fármacos.

Alteraciones en la eficacia terapéutica:

- Ciertos alimentos pueden antagonizar o potenciar los efectos de ciertos fármacos.
- Las cebollas potencian los efectos vasodilatadores.
- Regaliz tiene efecto diurético, y potencia el efecto de fármacos.
- Salicilatos o condimentos potencian la analgesia.

8.2. ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Para analizar cuantitativamente las interacciones farmacológicas es necesario recordar las curvas dosis-respuesta. Estas gráficas muestran las relaciones de magnitud entre la dosis administrada del fármaco agonista y la intensidad de la respuesta obtenida.¹⁴

¹⁴ CFr. Ibid. p. 11.

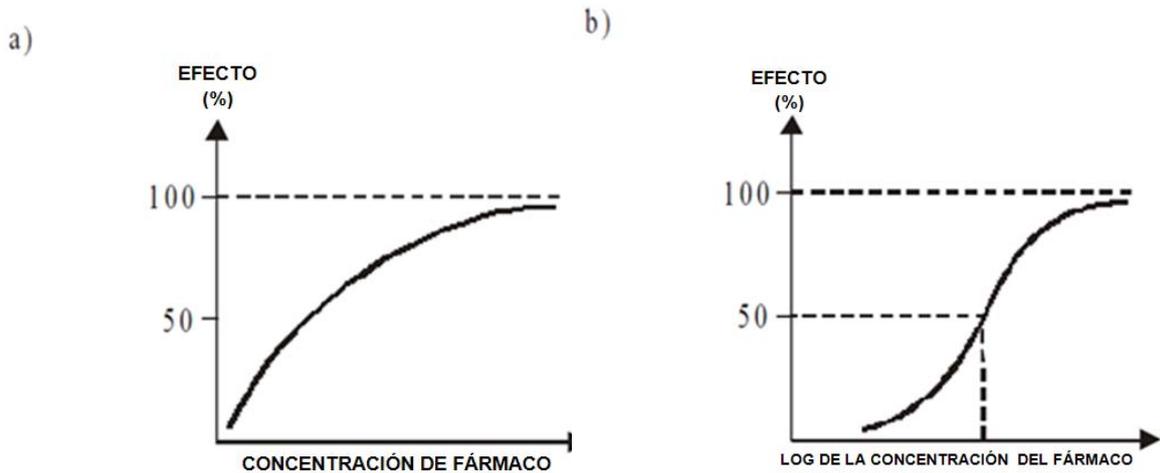
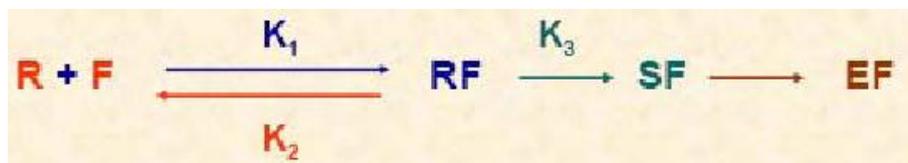


Fig. 8.2. a) curva hiperbólica que relaciona la concentración del fármaco con la intensidad de la respuesta. B) Curva sigmoide que relaciona la concentración del fármaco a escala logarítmica con la intensidad de la respuesta.

CINÉTICA DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR¹⁵



Cinética de Michaelis-Menten:

R= receptor

F= Fármaco

RF= Complejo fármaco-receptor

SF= Estímulo inducido por el complejo RF

EF= Efecto farmacológico.

¹⁵ LITTER M, (1986) “Farmacología: Experimental y Clínica” 7ª ed. Ateneo, Buenos Aires, México, p. 1872.

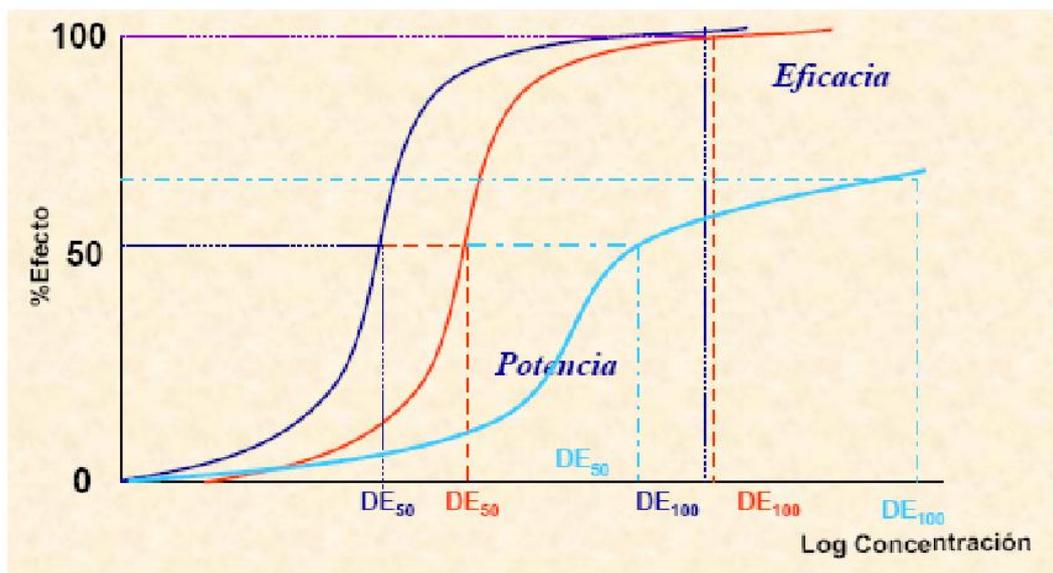


Fig. 8.3. MEDICIÓN DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS

EFICACIA: Máxima respuesta producida por un fármaco (DE_{Máx} o DE₁₀₀). Depende del número de complejos Fármaco-Receptor formados. De la eficiencia del receptor.

POTENCIA: Actividad de un fármaco por unidad de peso o por unidad de dosis. Se expresa como Cantidad de fármaco necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima (DE₅₀). Un fármaco con una DE₅₀ menor es MAS POTENTE.

Pendiente de la Curva: Expresa el grado del efecto del fármaco. Relación entre la dosis mínima que produce efecto y la dosis que produce el Efecto Máximo. Pendientes “elevadas” indican que a cambios pequeños en la concentración (dosis) provocan cambios grandes en la respuesta.

Pendientes “bajas” indican lo contrario.

Consecuencia: Pendientes “elevadas”: Dosis Terapéutica próxima a Dosis Tóxica. Estrecho Margen Terapéutico. Pendientes “bajas”: Dosis Terapéutica lejos de la Dosis Tóxica. Amplio Margen Terapéutico.

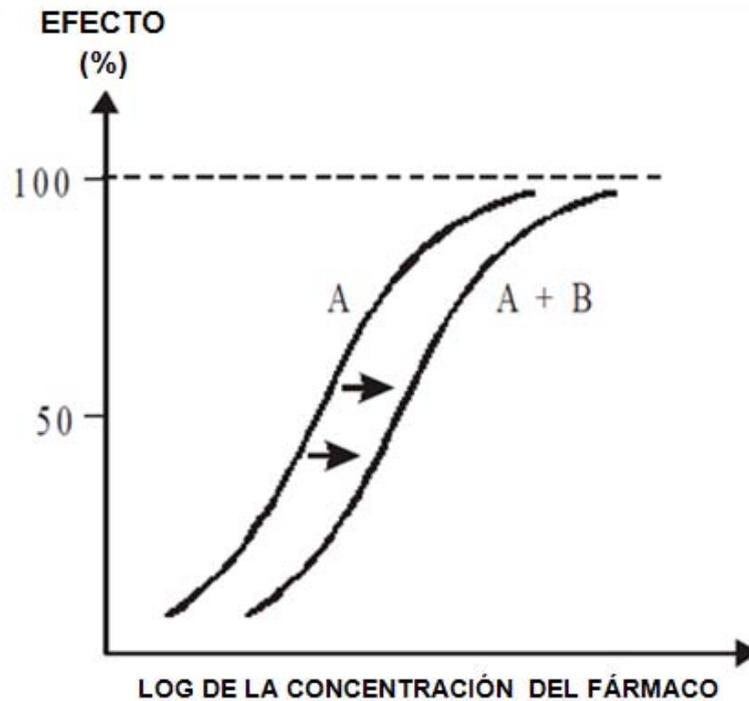


Fig. 8.4. Curva de la concentración de un agonista A en presencia de un antagonista competitivo B. A: en ausencia del antagonista. A+B: agonista en ausencia del antagonista.¹⁶

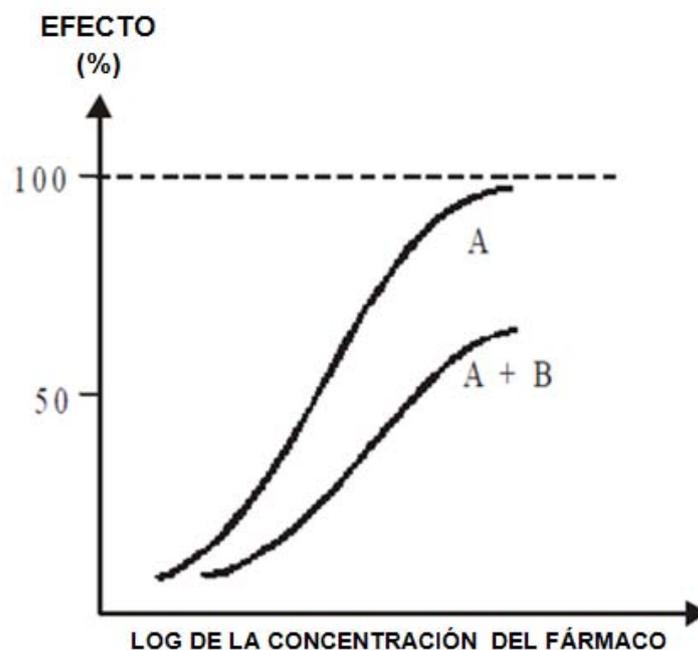


Fig. 8.4. Curva del efecto del agonista A en presencia del antagonista no competitivo B. A: agonista en ausencia del antagonista. A+B: agonista en presencia del antagonista no competitivo y existe una disminución del efecto máximo en presencia del antagonista no competitivo.

¹⁶ Cfr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) "FARMACOLOGÍA GENERAL". Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 11-13.

8.3 FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA APARICIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

1) *De carácter farmacéutico*: se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir, y dictar las normas de una correcta administración.

2) *De carácter farmacodinámico*: se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada:

a) en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores)

b) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y g) en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

3) *De carácter farmacocinético*: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentará la presencia de un fármaco en su sitio de acción si se favorece la absorción, disminuirá la unión a proteínas, disminuirán los mecanismos de eliminación o aumentará la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá dicha presencia si ocurren los mecanismos contrarios.¹⁷

¹⁷ CFr. Morón Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) “FARMACOLOGÍA GENERAL”. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 126-128.

IV. DISCUSIÓN

Es importante que para la comprensión de este material de apoyo, exista la asesoría de los profesores, pues por ningún motivo este material reemplazará la función docente.

Los alumnos que consulten la información recopilada en los materiales, deberán tener conocimientos, apuntes y asesoría del profesor de grupo. El material es útil para cualquier estudiante que tenga dentro de su plan de estudios la asignatura de Farmacología General.

La información contenida en este documento es introductoria para la asignatura de Farmacología general, pues sólo pretende dar un panorama general de los términos y procesos farmacológicos de dicha asignatura, para que de esta manera se facilite el aprendizaje de los estudiantes.

V. CONCLUSIONES

1. Se elaboró un material de apoyo para la asignatura de Farmacología General que contiene la terminología y procesos farmacológicos introductorios de esta asignatura para proporcionar una breve información de los contenidos de la asignatura y de esta manera propiciar una mejor comprensión de los contenidos farmacológicos mediante las imágenes y animaciones presentadas en el documento.

2. Se realizó un material digital y escrito que tiene la función de apoyar a los alumnos para facilitar el aprendizaje en el curso de Farmacología general mediante la aplicación de un software presentado en programa Flash.

3. Dentro de este material digital se incluyeron temas que surgen desde los principales hechos históricos de la Farmacología mediante imágenes, hasta la utilización de imágenes y animaciones de algunos procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Asimismo, Se ejemplificaron algunas interacciones farmacológicas.

VI. RECOMENDACIONES

Este trabajo se realizó con información reciente de acuerdo con la fecha y año de publicación, es necesario actualizar frecuentemente la información, tanto escrita como del software para su uso confiable y correcto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allinger, N.L. et al. **"QUÍMICA ORGÁNICA"**, Editorial Reverté S.A., España (1975), p. 415.
2. CLARK W, Brater C, Johnson A, (1993) **"Goth's Medical Pharmacology"** Mosby-year, España, p. 833.
3. FLOREZ, Jesus. (1997) **"FARMACOLOGÍA HUMANA"**. Ed. Grupo Masson Garsi, 3ª ed. España, P. 1273.
4. GANONG W, (2004) **"Review of Medical Physiology"** 19a ed. Manual Moderno, México, p. 883.
5. GARD P, (2001). **"Human Pharmacology"**. Taylor & Francis, England, p. 169.
6. GENNARO A, (2003) **"Remington: the Science and Practice of Pharmacy"** 20a ed. Médica Panamericana, México-Argentina, p. 850.
7. GOODMAN L, Gilman A, (2003) **"Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics"** 10a ed. McGraw –Hill Interamericana, México, Vol. 2.
8. HEINZ, Lüllmann, M.D. et. al. (2000) **"COLOR ATLAS OF PHARMACOLOGY"**. Ed. Thieme Stuttgart. 2a ed. Germany, p. 379.
9. KALANT H, Roschlaud W, (2002). **"Principles of Medical Pharmacology"** 6a ed. Oxford University, México, p. 939.

10. KATZUNG B, (2002) **“Basic and Clinical Pharmacology”** 8a ed. Manual Moderno, México, p. 1271.
11. LITTER M, (1986) **“Farmacología: Experimental y Clínica”** 7ª ed. Ateneo, Buenos Aires, México, p. 1872.
12. MALGOR, L. A. y VALSECIA, M. E., **“FARMACOLOGÍA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO”**, p. 831, (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v1.htm (1 de 2)01/03/2009 2:36:29).
13. MORÓN Rodríguez, Francisco J. et. al. (2002) **“FARMACOLOGÍA GENERAL”**. Ed. Ciencias Médicas. Cuba, p. 205.
14. PAGE C, (1998) **“Farmacología Integrada”** Harcourt, España, p. 606.

APÉNDICE

Se anexa un material digital, el cual incluye imágenes y animaciones relacionadas con los temas más representativos de Farmacología General.