

42



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

APUNTES SOBRE FARMACOLOGIA

PRUEBA ESCRITA

TITULACION POR ALTO PROMEDIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN

CISNEROS LINARES ANA ZUGEY

RODRIGUEZ MUNGUIA EDNA

TUTOR: C.D. GINA GABRIELA APARICIO CARRASCO



MEXICO, D.F. CIUDAD UNIVERSITARIA

AÑO 2000

204481



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.

AGRADECIMIENTOS Ana Zuguey Cisneros Linares:

A mi **mamá** por ser mi fortaleza en la vida, sacarme adelante y apoyarme en todos mis proyectos. Gracias ma. Te Amo.

A mi **papá** por ser un ejemplo a seguir y mi guía ante la vida, por aceptar todas y cada una de mis locuras. Te amo.

Marisol y Michelle, gracias por estar aquí, las quiero como no se imaginan y cuentan conmigo para todo.

A mi **mamá Cuca** y a mi **papá Gilberto** por enseñarme a ser lo que hasta ahora soy, les agradezco infinitamente su amor y cariño, y los bendigo por *compartir esta etapa de mi vida* conmigo. Los amo.

Gerardo, gordo gracias por ser algo más que un todo en mi vida, por ayudarme a crecer y por *abrir un nuevo horizonte en mi vida*, te amo.

A mis **tíos y primos**, gracias por su apoyo y por permitirme vivir en una familia con ustedes, los quiero mucho.

A todas aquellas personas que contribuyeron y marcaron cada uno de los días de mi vida hasta llegar a esta etapa, mil gracias.

A mi tutora C.D. Gina Aparicio, al Mtro. Javier de la Fuente y C.D. Teresa Espinosa, gracias por como quedo terminado esto.

Agradezco infinitamente a Dios todas las bendiciones que me ha dado, así como el permitirme llegar hasta esta etapa de mi vida, te pido señor bendigas a todas las personas antes mencionadas y cuides de mi.

Gracias **San Juan Bosco** por marcarme un camino hacia la vida y permitirme llegar a el.

AGRADECIMIENTOS

Aprovecho ésta oportunidad para agradecer primeramente a Dios por brindarme la oportunidad de ir alcanzando las metas que me propongo. A ti mamá, porque siempre me has escuchado, me has dado los mejores consejos y lo más importante, que cuento con tu cariño, confianza y apoyo incondicionales, a ti te debo lo que soy y todo lo que llegue a ser. A mi hermana, por cuidarme, apoyarme y porque siempre me has transmitido fortaleza, energía y me impulsas para seguir adelante aún en los momentos más difíciles. A Cami porque siempre has estado pendiente de mi y estás conmigo cuando lo necesito. A Gina Aparicio por tu orientación, paciencia y enorme tolerancia. Al Dr. De la Fuente por preocuparse realmente por los alumnos, por mostrarse más que como una autoridad, como un amigo y brindarnos su apoyo. A Zugey, porque a pesar de mi inconstancia, nunca dejaste de trabajar en equipo. A Mayra por darme un ejemplo de lucha y tenacidad. A mis tíos Yolanda y Heriberto, a mis primas Mayra y Marcela; y a todas aquellas personas que de alguna manera intervinieron para que todo esto se pudiera realizar.

Muy en especial a mi padre, ya que fue la persona que más esperanzas forjó en mi, por su amor y porque me dio las bases para seguir el camino.

Edna Rodríguez Munguía.

INDICE

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
INTRODUCCION	1
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECIFICOS	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACION	
CONTENIDO A: FARMACOLOGÍA GENERAL	
UNIDAD I: INTRODUCCIÓN	
1. CONCEPTOS	7
1.1 Fármaco	7
1.2 Droga	7
1.3 Medicamento	7
2. Objetivo fundamental de la farmacología	8
3. Interacción de los fármacos con sistemas y mecanismos biológicos	8
4. Farmacología molecular y relación entre la estructura química y actividad farmacológica	11
5. Concepto de farmacología dentro del bioensayo	12
6. Dosis	13
7. Reacción adversa	13
8. Enfermedad iatrogénica	13
9. Confabulación (dicotomía)	13
10. Automedicación	13
11. Enfermedad funcional	14

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
12. Enfermedad infecciosa	14
12.1 Enfermedad parasitaria	14
12.2 Enfermedad tumoral	14
13. Quimioterapia	15
14. Criterios para la clasificación de medicamentos	15
15. Fuentes oficiales y semioficiales de información sobre medicamentos	18
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD I	19
 UNIDAD II: VIAS DE ADMINISTRACIÓN	
1. Vías de administración	20
2. Administración enteral	21
2.1 Administración oral	22
2.2 Administración rectal	23
3. Administración parenteral	24
3.1 Administración extravascular	25
3.1.1 Subcutánea	25
3.1.2 Intramuscular	26
3.1.3 Intratecal	26
3.1.4 Intraperitoneal	27
3.2 Administración intravascular	27
3.2.1 Intravenosa	27
3.2.2 Intraarterial	28
3.2.3 Intracardiaca	28
4. Aplicación tópica	29
4.1 Membranas mucosas	29
4.2 Piel	29
4.3 Ojo	30
5. Absorción pulmonar	30
BIBLIOGRAFIA UNIDAD II	32

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
UNIDAD III: TRANSFERENCIA (TRANSLOCACION) DE LOS MEDICAMENTOS A TRAVES DE LAS BARRERAS BIOLÓGICAS	
1. Naturaleza de las membranas biológicas	33
2. Membranas celulares	34
3. Mecanismos de transporte	36
3.1 Transporte pasivo	36
3.1.1 Difusión facilitada	37
3.1.2 Filtración	38
3.1.3 Ionización	39
Concepto de pka (Ecuación de Henderson-Hasselbach)	40
3.2 Transporte especializado o activo	42
3.2.1 Difusión facilitada	42
3.2.2 Transporte activo	43
3.2.3 Pinocitosis	44
BIBLIOGRAFIA UNIDAD III	45
UNIDAD IV: ABSORCIÓN	
1. Absorción	46
Factores que modifican la absorción	47
2. Absorción en el tracto gastrointestinal	48
3. Absorción a través de la piel	53
4. Absorción por vías respiratorias	54
5. Absorción en zonas subcutáneas	55
6. Absorción en zonas intramusculares	55
7. Farmacología clínica de la absorción (biodisponibilidad)	56
BIBLIOGRAFIA UNIDAD IV	57

TITULO**PAGINA****UNIDAD V: DISTRIBUCIÓN DE LAS DROGAS**

1. Distribución	58
2. Factores que contribuyen a una desigual distribución de los fármacos	61
3. potencia en función de dosis	66
4. Acumulación por afinidad tisular	66
5. Competencia por el mismo lugar de fijación	67
6. Barrera placentaria	67
BIBLIOGRAFIA UNIDAD V	68

UNIDAD IV: BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. Biotransformación de fármacos	69
2. Mecanismos de biotransformación	70
2.1 Procesos enzimáticos	
2.1.1 Reacciones de la fase 1 (no sintéticas)	71
• Oxidación	72
• Hidrólisis	73
• Reducciones	75
2.1.2 Reacciones de la fase 2 (sintéticas o de conjugación)	75
• Conjugados de metilo	76
• Conjugados de acetilo	77
• Conjugados glucorónicos	77
2.2. Procesos no enzimáticos	78
3. Sitios de biotransformación	78
4. Consecuencias adversas por deficiencias de enzimas biotransformadoras	79
5. Factores que influyen en la biotransformación de los fármacos	80
Inducción enzimática	80
Inhibición enzimática	82

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
6. Factores que pueden influenciar la biotransformación	83
BIBLIOGRAFIA UNIDAD VI	85
UNIDAD VII: EXCRECION	
1. Eliminación como suma de la biotransformación y la excreción	86
2. Vida media biológica absoluta	89
3. Hemicresis	89
4. Excreción de fármacos	90
4.1 Excreción por vía renal	90
4.1.1 Filtración glomerular	92
4.1.2 Reabsorción tubular	92
4.1.3 Secreción tubular	93
4.2 Excreción por vía pulmonar	96
4.3 Excreción por leche materna	97
4.4 Excreción digestiva	98
5. Posibilidad de retorno del medicamento al plasma en las vías de excreción	99
6. Sustancias que pueden inhibir el transporte activo tubular de iones orgánicos	100
BIBLIOGRAFIA UNIDAD VII	101
UNIDAD VIII: MECANISMOS DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS (FARMACODINAMIA)	
1. Mecanismos de acción de los medicamentos	102
2. Efectos de los medicamentos	108
3. Medicamentos que alteran el pH	109
3.1 Antiácidos	109
3.2 Laxantes salinos y osmóticos	109

TITULO

PAGINA

4. Relación compleja entre la estructura química y los efectos farmacológicos diversos en grupos de análogos y heterólogos. 110

4.1 Fármacos con estructura química similar que actúan sobre los mismos sitios de acción 110

4.1.1 mismo efecto: acetilcolina y metacolina 110

4.1.2 Efectos opuestos: acetilcolina y atropina 110

4.2 Fármacos con estructura química diferente que actúan sobre el mismo sitio 111

4.2.1 Mismo efecto: óxido nítrico y halotano 111

4.2.2 Efectos opuestos: apomorfina y clorpromazina 112

4.3 Fármacos que actúan sobre sitios diferentes produciendo: 113

4.3.1 Mismo efecto: Captopril y clorotiazida 113

4.3.2 Efectos opuestos: norepinefrina y acetilcolina 113

4.3.3 Efectos diferentes: naproxeno y reserpina 113

5. Conceptos

5.1 Afinidad 106

5.2 Actividad intrínseca (eficacia) 106

5.3 Agonista 106

5.4 Antagonista 106

5.5 Hipersusceptibilidad e hiposusceptibilidad 114

5.6 Sinergismo 114

5.7 Tolerancia 114

5.8 Receptor 114

5.9 Sensibilización (alergia) 114

BIBLIOGRAFIA UNIDAD VIII 115

UNIDAD IX: FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA

1. Objetivos del desarrollo de nuevos medicamentos 116

2. Cernimiento 119

3. Concepto en el desarrollo de nuevos medicamentos 120

4. Objetivos de la toxicología experimental en farmacología preclínica 122

5. resultados de los estudios de farmacología preclínica en animales de laboratorio 124

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
BIBLIOGRAFIA UNIDAD IX	125
UNIDAD X: FARMACOLOGÍA CLINICA	
1. Farmacología clínica	126
2. Motivos que se argumentan para llevar acabo experimentos en el hombre	128
3. Postulados éticos y legales de la experimentación farmacológica en los seres humanos	129
3.1 Código de Nuremberg y declaración de Helsinki	129
4. requisitos indispensables para llevar a cabo un experimento	132
5 Placebo y naturaleza de las técnicas	132
5.1 Efectos del placebo	133
5.2 Técnicas	133
6. Experimentación clínica	134
BIBLIOGRAFIA UNIDAD X	138
UNIDAD XI: NORMAS PARA LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS	
1. Aspectos históricos de la receta	139
2. Describir adecuadamente las partes de una receta	140
2.1 Elección del idioma	141
2.2 Elección del nombre del fármaco	141
2.3 Elección del sistema de peso y medidas	142
2.4 Metrología	143
2.4.1 Sistema apofecario	144
2.4.2 Medidas caseras	144
3. Elaboración de una receta	145
3.1 Ficha legal	145
3.2 Fecha	145
3.3 Nombre y dirección del paciente	145
3.4 Superscripción	146

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
3.5 Inscripción	146
Base	147
Coadyuvante	147
Correctivo	147
Vehículo	147
3.6 Suscripción	148
3.7 Signatura	148
3.8 Refrendo	149
4. Clases de recetas	150
4.1 receta extemporánea	150
4.2 Receta precompuesta	150
5. Normas éticas para la prescripción de medicamentos	150
BIBLIOGRAFIA UNIDAD XI	152
 CONTENIDO B: FARMACOLOGÍA MEDICA	
PRIMERA PARTE: QUIMIOTERAPIA	
UNIDAD I: INTRODUCCIÓN	
1. Quimioterapia	154
1.1 Antimicrobiano	154
1.2 Antibiótico	154
1.3 Antiparasitario	155
1.4 Antineoplásico	155
1.5 Medicamento prototipo	155
2. Toxicología selectiva	164
3. Índice terapéutico	157
4. diferencia entre efecto bactericida y efecto bacteriostático	158
5. Triada quimioterápica de interrelaciones mutuas entre huésped, medicamento y agente patógeno invasor	159
5.1 Huésped	159
5.2 Medicamento (agente quimioterápico)	164
5.3 Agente patógeno	166
5.4 Origen de la resistencia a los fármacos	167
5.4.1 Origen no genético	167

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
5.4.2 Origen genético	168
BIBLIOGRAFIA UNIDAD I	171
 UNIDAD II: GRUPOS DE AGENTES QUIMIOTERAPICOS DE UTILIDAD EN LA PRACTICA ODONTOLÓGICA, CON SEÑALAMIENTO DE SUS PROTOTIPOS	
1. Antisépticos locales	172
1.1. Cloro	172
1.2 Alcoholes	173
1.3 Aldehídos	173
1.4 Acidos	174
1.5 Yodo	174
1.6 Oxidantes	175
1.7 Fenoles	175
1.8 Biguanidas	176
1.9 Compuestos cuaternarios del amonio	177
1.10 Nitrofuranos	177
2. Sulfonamidas	178
3. Penicilinas y cefalosporinas	181
3.1 Introducción	181
3.2 Química de los antibióticos betalactámicos	184
3.3 Farmacocinética y farmacodinamia	184
3.4 Prototipos	187
3.4.1 Bencilpenicilina (penicilina G)	189
3.4.2 Penicilina G benzatinica	190
3.4.3 Fenoximetilpenicilina (penicilina V)	190
3.4.4 Dicloxacilina	191
3.4.5 Ampicilina	192
3.5 Clasificación de las penicilinas	192
3.6 Clasificación de las cefalosporinas	193
3.7 Cefalexina (bucal)	195
4. Substitutos de penicilina para uso alternativo	195
4.1 Macrólidos: Eritromicina	195
4.2 Tetraciclinas	196
4.3 Lincosamidas: clindamicina	198
5. Metronidazol	201

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
BIBLIOGRAFIA UNIDAD II	202
UNIDAD III: OTROS QUIMIOTERAPICOS DE INTERES MEDICO	
1. Antivirales	203
1.1 Aciclovir	203
1.2 Amantadina	203
2. Antimicóticos	204
2.1 Anfotericina B	204
2.2 Miconazol	205
3. Antisépticos intestinales	206
3.1 Furazolidona	206
3.2 Antisépticos urinarios (ácido nalidíxico)	206
4. Antituberculosos	209
4.1 Estreptomina	209
4.2 Isoniacida	209
4.3 Etambutol	210
5. Antiprotozoarios	211
5.1 Metronidazol	211
5.2 Cloroquina	212
6. Antihelmínticos	217
6.1 Mebendazol	217
6.2 Niclosamida	221
7. Antileprósicos	224
7.1 Dapsona	224
7.2 Rifampicina	226
8. Antineoplásicos	227
8.1 Tamoxifeno	227
8.2 Ciclofosfamida	229
BIBLIOGRAFIA UNIDAD III	231

TITULO**PAGINA****SEGUNDA PARTE: FARMACOLOGÍA MEDICA ESPECIAL****UNIDAD I: GRUPOS DE INTERES ODONTOLÓGICO DEL GRAN
CAPITULO DE LA FARMACOLOGÍA MEDICA ESPECIAL**

1. Anestesia y anestésicos generales	232
1.1 Halotano	232
1.2 Oxido nitroso	233
1.3 Tiopental	234
2. Anestésicos locales	234
3. Antiinflamatorios no esteroideos (aine) (aspirinoide)	236
4. Opiodes	238
4.1 Agonistas	239
4.2 Agonistas-antagonistas	241
4.3 Antagonistas opioides	242
5. Consideraciones sobre farmacodependencia	242
6. Sedantes o hipnóticos barbitúricos	243
7. Glucocorticoides	245
7.1 Glucocorticoides naturales	245
7.2 Glucocorticoides modificados	246
8. Histamina y antihistamínicos	247
9. Hipoglucemiantes	248
9.1 Insulina	249
10. Coagulantes	250
BIBLIOGRAFIA UNIDAD I	252

**UNIDAD II: OTROS MEDICAMENTOS QUE CORRESPONDEN A
LA FARMACOLOGÍA MEDICA ESPECIAL**

1. Glucósidos cardioactivos	253
2. Antianginosos	254

<u>TITULO</u>	<u>PAGINA</u>
3. Antiarrítmicos	255
4. Antihipertensivos	257
5. Diuréticos	259
6. Antidepresores	260
7. Antipsicóticos	261
8. Antiepilépticos	262
9. Antiparkinsonianos	263
10. Hormonas sexuales	263
11. Control farmacológico de la reproducción	266
BIBLIOGRAFIA UNIDAD II	268
UNIDAD III: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSOS AUTÓNOMO	
1. Consideraciones farmacológicas del SNA sobre las Bases anatómicas y fisiológicas	269
2. Clasificación de los medicamentos que actúan sobre el SNA	272
2.1 Colinérgicos	272
2.2 Anticolinérgicos	274
2.2.1 Alcaloides de las solanáceas	275
2.2.2 Anticolinérgicos sintéticos	276
2.3 Adrenérgicos	277
2.4 Antiadrenérgicos	279
BIBLIOGRAFIA UNIDAD III	281
CONCLUSIONES	282

INTRODUCCION

La Farmacología es una ciencia médica que "abarca el estudio de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, las asociaciones de los fármacos, los efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción y los usos, con fines terapéuticos, curativos y diagnósticos de las drogas" (*), ésta. además, contribuye generosamente a la materia y a la técnica de diversas disciplinas médicas, clínicas y preclínicas, incluyendo a la Odontología en este caso.

En Odontología. es fundamental el conocimiento y comprensión de la Farmacología para que ésta pueda ser clínicamente aplicada de forma adecuada, evitando así, cualquier tipo de iatrogenias.

El odontólogo debe interesarse principalmente en aquellas drogas útiles para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de sus pacientes, al igual de saber que la utilidad terapéutica de una droga depende esencialmente de su capacidad para producir los efectos deseados, ocasionando el mínimo de efectos indeseables que por supuesto, sean tolerables por el paciente.

*Goodman y Gilman. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 8ª. Edición. Ed. Médica Panamericana, México

Además, el clínico debe estar consciente de la gran responsabilidad que conlleva recetar algún tipo de droga o fármaco, ya que él debe enfrentar cualquier tipo de alteración producida gracias a la administración del medicamento; por lo que es imprescindible, una capacitación óptima, en la que debe basarse la correlación racional entre las acciones y los efectos de las drogas y los aspectos fisiológicos, microbiológicos, inmunológicos, bioquímicos y evolutivos de la enfermedad sin descartar también que los efectos adversos de los medicamentos se consideran parte integrante de sus propiedades farmacológicas.

Nosotras realizamos un manual de Farmacología en base al programa de estudios elaborado por los profesores de la asignatura en la Facultad de odontología de la UNAM, desarrollando cada uno de los temas respaldándonos en diversos autores; abarcando de la manera más completa y concisa cada una de las disciplinas farmacológicas con sus conceptos, procesos farmacológicos, grupos de agentes de farmacología médica especial y quimioterápicos, mecanismos de acción, indicaciones y contraindicaciones ; cuyo concepto básico es "aquel libro en que se compendia lo más substancial de una materia".

Por lo tanto, es importante considerar que el tener al alcance un manual que desarrolle las diferentes áreas farmacológicas en base a la unificación de diversos criterios de sobresalientes autores e investigadores en farmacología provee grandes facilidades de estudio, así que podemos afirmar que a este documento se le puede dar dos grandes usos; de guía de estudio o libro de texto para los alumnos de Odontología, o como guía de consulta para profesionistas, que les permite a los mismos adquirir principios básicos necesarios para el uso racional de las drogas en su práctica diaria.

También, otra de las razones en la cual radica la importancia de este manual, es que uno de sus objetivos es lograr que el lector aprenda farmacología desde el punto de vista de acciones y usos de las drogas en la prevención y tratamiento de las enfermedades y así mismo se cree conciencia de que por sí solos, los datos farmacológicos no tienen valor, si no son aplicados a la práctica clínica.

OBJETIVO GENERAL

Proporcionar al Odontólogo de práctica general la compilación del conocimiento científico sobre la Farmacología, que se ha publicado de 18 años a la fecha en diferentes fuentes de información.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Manejar la Farmacología más actual en la terapéutica bucal.

Manejar conceptos universales y de fácil comprensión respecto a la Farmacología moderna y explicarlos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La materia de Farmacología es amplia y complicada para el entendimiento de conceptos, procesos, medicamentos y aplicaciones de los mismos por lo que existe la necesidad de consultar varios libros de diferentes autores, teniendo como consecuencia el difícil entendimiento y comprensión así como la pérdida de tiempo.

JUSTIFICACION

Proporcionar una compilación de Farmacología, bajo el manejo de 5 autores de reconocido prestigio, permitirá en primer lugar presentar un manual de fácil lectura y comprensión, tanto para el Odontólogo de práctica general como para el estudiante de Odontología; y en segundo lugar optimizar el tiempo de búsqueda en función a la recopilación de producción científica actualizada y publicada en diferentes países.

UNIDAD 1

INTRODUCCION

OBJETIVO: Describir los conceptos generales para el desarrollo del curso.

1.CONCEPTOS:

1.1 FARMACO: Es un agente químico no alimenticio que afecta los organismos vivientes; en su aceptación médica es el agente químico empleado en el tratamiento, curación, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades. (1)

Los agentes químicos no sólo proporcionan las bases estructurales y la fuente de energía de los organismos vivos, sino también regulan su actividad funcional. Las interacciones entre compuestos químicos potentes y sistemas vivos contribuyen a nuestro conocimiento de los procesos biológicos y proporcionan métodos efectivos para el tratamiento, prevención y diagnóstico de muchas de las enfermedades. (2)

1.2 DROGA: Se define como cualquier sustancia química que afecta los procesos vivientes. (2)

1.3 MEDICAMENTO: Latín- medicamentum. c.f médico. Fármaco con definido valor terapéutico para tratar, prevenir o diagnosticar. (3)

2.OBJETIVO FUNDAMENTAL DE LA FARMACOLOGIA:

Como toda ciencia es el estudio de la interrelación mutua entre el medicamento y los sistemas y mecanismos biológicos.

3.INTERACCION DE LOS FARMACOS CON LOS SISTEMAS Y MECANISMOS BIOLOGICOS:

La relación entre la dosis de una droga recibida por el paciente y la utilidad de esa droga para tratar la enfermedad de aquel, se describe en los dos campos básicos de la farmacología: farmacocinética y la farmacodinamia.(2)

3.1) La farmacocinética es el proceso en el que el organismo actúa sobre la droga, la farmacocinética se ocupa de la absorción, distribución, biotransformación, y excreción de las drogas. Estos factores junto con la dosificación, determinan la concentración de una droga en sus sitios de acción y por ende la intensidad de sus efectos en función con el tiempo. (2)

La farmacocinética es la ciencia y estudio de los factores, que determinan la cantidad de fármaco presente en puntos de efecto biológico, en función del tiempo transcurrido desde la aplicación de un agente a un sistema biológico.(1)

3.2) La farmacodinamia, se conoce como lo que la droga hace o ejerce sobre el organismo. Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y de sus mecanismos de acción, utiliza aspectos y técnicas experimentales de fisiología, bioquímica, biología celular y molecular, microbiología, inmunología,

genética y patología. Concentra su atención en las características de las drogas.

(2)

Entonces la farmacodinamia puede definirse como el estudio de las acciones y efectos de los compuestos químicos en todos los niveles de organización de la materia viviente, y del manejo de los compuestos vivos del organismo. (1)

La farmacodinámica abarca el estudio de los efectos producidos por los compuestos químicos; el punto o puntos en los cuales el mecanismo o mecanismos en los cuales, se producen los efectos biológicos; destino de un agente químico en el organismo, y los factores que influyen sobre la inocuidad y eficacia de un agente, es decir, los factores imputables a las propiedades fisicoquímicas del agente y los atribuibles al sistema biológico. (1).

Los determinantes generales y principales del sitio primario de acción de una droga deben ser la localización y la capacidad funcional de los receptores específicos con los cuales interactúa la droga, y la concentración de ésta sobre el receptor expuesto. (2)

Los receptores son grupos de macromoléculas protoplasmáticas con las que se combinan los fármacos en forma irreversible o reversible. (2)

Existen varios tipos de receptores, algunos se encuentran sobre la superficie externa de la membrana plasmática de las células "TMblanco". Por ejemplo, los que reaccionan con las hormonas peptídicas y factores de liberación o con fármacos que imitan o bloquean las acciones de los mediadores autónomos,

como las catecolaminas. Otros receptores están localizados en el citoplasma de las células, por ejemplo los que se combinan con los fármacos que imitan o bloquean las acciones de las hormonas esteroides; la combinación fármaco-receptor es transportada al núcleo donde puede regular la concentración de un ácido ribonucleico mensajero específico (ARN), y en última instancia, la síntesis de proteínas. Otros receptores se encuentran inicialmente en el núcleo; la hormona tiroidea es un ejemplo importante de agentes que interactúan con receptores situados en el núcleo.(3)

Las fuerzas de unión de la combinación fármaco-receptor, consisten en enlaces covalentes, iónicos e hidrógeno, así como fuerzas de Van der Waals. (3)

Cuando las drogas generan un efecto farmacológico benéfico sobre el organismo, es decir, que cumplen con las expectativas con las que fue administrado, se obtiene entonces un efecto terapéutico, cuando por el contrario genera un efecto indeseable o un daño al organismo, se conoce entonces como reacción adversa (como hipersensibilidad, vómito, diarrea, mareos, etc.)(4)

La toxicidad se conoce como los efectos adversos de las drogas. Los efectos adversos de los agentes farmacológicos y quimioterápicos se consideran parte integrante de sus propiedades farmacológicas. (2)

4. FARMACOLOGIA MOLECULAR Y RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA.

La afinidad es la tendencia de un fármaco para combinarse con el receptor, y la magnitud de la respuesta es una función de un número de receptores que se encuentren ocupados. Un fármaco no solo puede tener mayor afinidad que otro compuesto sino que también puede producir un efecto máximo superior; es decir, existen agonistas parciales que actúan sobre un mismo receptor como un agonista total pero no pueden producir el mismo efecto máximo, cualquiera sea su concentración. En consecuencia, la respuesta no solo es función de la concentración del complejo fármaco-receptor sino que también depende de lo que se denomina actividad intrínseca o eficacia. Este concepto puede ser definido como la capacidad para estimular, relativa a la ocupación de un receptor dado. (3)

En resumen, un agonista es un fármaco que tiene afinidad para un receptor y actividad intrínseca. Un antagonista competitivo tiene actividad para el receptor pero carece de actividad intrínseca. (3)

La afinidad de una droga por un componente macromolecular específico de la célula, y su actividad intrínseca, tienen una relación íntima con su estructura química. La relación es frecuentemente muy rigurosa, y modificaciones relativamente menores de la molécula de la droga, en especial cambios sutiles como estereoisomerismo, pueden producir cambios importantes de las propiedades farmacológicas. En muchas ocasiones el aprovechamiento de las relaciones de estructura-actividad ha llevado a la síntesis de valiosos agentes

terapéuticos. Como los cambios de configuración molecular no alteran necesariamente todas las acciones y los efectos de una droga por igual, a veces es posible desarrollar un congénere con una relación más favorable entre efectos terapéuticos y tóxicos, mayor selectividad entre diferentes células o tejidos, o características secundarias más aceptables que las de la droga madre. Además, se han creado agentes terapéuticos efectivos desarrollando antagonistas competitivos de estructura afin de otras drogas o de sustancias endógenas de importancia conocida en la función bioquímica o fisiológica. Modificaciones menores de estructura puede también tener efectos profundos en las propiedades farmacocinéticas de las drogas. (2)

5. CONCEPTO DE FARMACOLOGIA DENTRO DEL BIOENSAYO:

El bioensayo es el procedimiento para la determinación cuantitativa de la potencia farmacológica (actividad biológica por unidad de masa) de una sustancia en comparación con otra, por medio de relación dosis respuesta. La relación entre la concentración de la droga y la magnitud de la respuesta observada puede complicarse por numerosas consideraciones, aun cuando las respuestas inmediatas al agente se examinen en sistemas simplificados in vitro.

6. DOSIS

Sin embargo en casi todas estas circunstancias pueden observarse curvas dosis-efecto. En cambio, cuando las drogas se administran in vivo, no hay ninguna relación característica entre la intensidad de efecto de la droga y las respuestas observadas requieren la consideración del significado de DE99 y DLI. Si la

variación es marcada, estas dos pueden superponerse, aunque DE50 y D150 difieran por amplio margen. (2,3)

7. REACCION ADVERSA: Es aquella respuesta del organismo ante la presencia de determinado fármaco, esta reacción está en relación con la dosis de la droga, es un signo de alteración, daño o trastorno provocado por el fármaco. Por ejemplo, diarrea, vómito, hipersensibilidad (4)

8. ENFERMEDAD IATROGENICA: Se conoce como aquel padecimiento generado por causa de un error o equivocación, por parte del médico responsable del tratamiento del paciente, generalmente éstas son de tipo infecciosa.

- Iatrogenia predecible: El médico sabe que existe un padecimiento generado por una reacción adversa del medicamento, sin embargo el beneficio del medicamento es mayor a la reacción adversa.
- Iatrogenia impredecible: Cuando un medicamento tiene una reacción adversa solo en algunas personas o tipo de razas y esto no es conocido por el médico.

9. CONFABULACION (DICOTOMIA): Asociación del médico con la industria farmacéutica con fines lucrativos.

10. AUTOMEDICACION: Es el acto de administrarse algún tipo de droga o fármaco, sin utilizar o basarse en una receta médica, éste tipo de procedimientos llevados a cabo por el paciente son muy peligrosos ya que puede dar lugar a intoxicaciones o algún tipo de reacción adversa. (4)

11. ENFERMEDAD FUNCIONAL: Es aquel padecimiento caracterizado por alteración en la función de algún órgano, tejido o sistema del organismo, sin intervenir algún tipo de microorganismo como agente causal, aunque puede producir una infección de tipo secundario. Por ejemplo la cirrosis.

12. ENFERMEDAD INFECCIOSA: Es un padecimiento generado por la acción de determinados agentes patógenos o microorganismos, éstos pueden ser bacterias, hongos o virus, como una simple gripe hasta una varicela. Hay múltiples agentes terapéuticos para tratar enfermedades infecciosas, los hay bactericidas o bacteriostáticos (los que matan o inhiben el crecimiento de microorganismos respectivamente), como penicilinas, sulfonamidas, eritromicinas, antimicóticos, tetraciclinas, etc.

12.1 ENFERMEDAD PARASITARIA: Es la enfermedad de tipo infecciosa donde el agente causal es un parásito. Estos microorganismos actúan principalmente sobre el tracto gastrointestinal.

12.2 ENFERMEDAD TUMORAL: Es un padecimiento de tipo multicausal (sustancias químicas, inmunodepresión, virus, etc.) que se caracteriza por el crecimiento rápido e indiferenciado de las células correspondientes a un tejido, donde el propio organismo es incapaz de detenerlo por si mismo, requiriéndose de diferentes agentes como quimioterápicos, antineoplásicos, radioterápicos, etc.

13. QUIMIOTERAPIA: Es la terapéutica con medicamentos. que tiene por objeto erradicar la infección, la infestación o inhibir el crecimiento neoplásico. Por ejemplo la endocarditis bacteriana, o en la paciente con leucemia, es esencial emplear agentes bactericidas. Las sustancias antibacterianas como penicilina o vancomicina que se fijan a las proteínas de la pared bacteriana y alteran la síntesis o la función de ésta última, son usualmente bactericidas. (3)

14. DIFERENTES CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS:

De acuerdo a sus indicaciones, tipo de enfermedad, actividad farmacológica clínica, prioridad de elección, propiedades farmacodinámicas, características farmacocinéticas, fuente de obtención, estructura química, etc., se pueden clasificar los fármacos empleados como agentes terapéuticos.

- a) Fármacos sin receta, que pueden ser expendidos en el mostrador, OTC's (over the counter), porque su uso sin control médico es considerado no peligroso;

- b) Fármacos con receta, cuyo uso se considera peligroso, excepto bajo supervisión, y que, por lo tanto, se expenden solo por orden de profesionales autorizados por la ley a administrarlos, como médicos, dentistas y veterinarios.

- c) Según la Ley General de Salud, artículo 226, los medicamentos para su venta y suministro al público, se consideran:
- I. Medicamentos que solo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expendido por la Secretaría de Salud, de acuerdo a los términos señalados en el capítulo V de este título;
 - II. Medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia que la surta y ser registrado en los libros de control que al efecto se lleven, de acuerdo con los términos señalados en el capítulo VI de este título; el médico tratante podrá prescribir dos presentaciones del mismo producto como máximo, especificando su contenido. Esta prescripción tendrá vigencia de 30 días a partir de la fecha de elaboración de la misma;
 - III. Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control que al efecto se lleven. Esta prescripción se deberá retener por el establecimiento que la surta en la tercera ocasión; el médico tratante determinará, el número de presentaciones del mismo producto y contenido de las mismas que se puedan adquirir en cada ocasión.

Se podrá otorgar por prescripción médica, en casos excepcionales, autorización a los pacientes para adquirir anticonvulsivos directamente en los laboratorios correspondientes, cuando se requieran en cantidad superior a la que se pueda surtir en la farmacia.

- IV. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que lo prescriba;
- V. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias;
- VI. Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que puedan expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.(5)

En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA), bajo los auspicios de la ley Durham Humphrey de 1952, tiene poder para decidir que fármacos precisan receta y cuales pueden ser expedidos sin ella. (1)

15. FUENTES OFICIALES Y SEMIOFICIALES DE INFORMACION SOBRE MEDICAMENTOS:

15.1) Oficiales: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), la primera publicada en 1820, cuya categoría oficial se determinó hasta 1906, The National Formulary (NF) cuyo rango oficial comenzó hasta 1906 y la Farmacopea Británica (BP) , y la Farmacopea Internacional (PhI) establecida por la Organización Mundial de la Salud.(1)

15.2) Semioficiales: Vademécum Académico de Medicamentos (UNAM, 1999), Manual de Medicamentos. Cuadro Básico del Sector Salud, UNAM, 1990. The Medical Letter (E UA) y Ama Drug Evaluations (EUA.)(1)

15.3) No Oficiales: El Dispensatory (E UA, encyclopedia 1973), Drugs Evaluations (AMA, 1977), Remington's Pharmaceutical Sciences 1976, Modern Drug Encyclopedia (N.Y), The Merck Index of Chemicals and Drugs (1976), etc.(1)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Levine R. FARMACOLOGIA, Acciones y reacciones medicamentosas, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982
2. Goodman Gilman ET: AL. The pharmacological basic of therapeutics , S/a , 1990
3. Goth, FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Ed. Medica Panamericana. México 1990
4. Litter, M, FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Buenos Aires 1990.
5. Leyes y Códigos de México, LEY GENERAL DE SALUD, Colección Pomua, 9na. Edición, México.

UNIDAD II

VIAS DE ADMINISTRACION

OBJETIVO: Seleccionar la vía de administración, una vez establecido el diagnóstico, conocidas las necesidades y características clínicas del paciente y propiedades farmacológicas del medicamento.

1. VIAS DE ADMINISTRACION.

Son muchos los factores que influyen en la absorción de las drogas, unos de éstos son: la solubilidad de la droga (las drogas administradas en solución acuosa se absorben más rápidamente que en solución oleosa), la velocidad de disolución, la concentración, la circulación en el sitio de absorción, el área de la superficie absorbente a la que se expone una droga, que es uno de los determinantes más importantes de la velocidad de absorción de la droga. Las drogas se absorben muy rápidamente en grandes superficies como el epitelio alveolar pulmonar, la mucosa intestinal y, en algunos casos, también la piel después de suficientes aplicaciones. La superficie absorbente está determinada en gran parte por la "vía de administración". Cada uno de éstos factores, juntos o por separado, puede tener profundos efectos sobre la eficacia y la toxicidad de una droga.(1,2)

Los fármacos pueden administrarse con la intención de producir una acción local, en cuyo caso la absorción constituye una desventaja. Pero cuando se

proporcionan para obtener una acción sistémica o en un sitio distante, la absorción es una primera etapa esencial. (2)

La vía de administración puede elegirse para cada agente terapéutico por ello tiene primordial importancia el conocimiento de las ventajas y desventajas de las diferentes vías de administración.(2)

Básicamente las vías de administración se clasifican en dos grupos: enteral y parenteral.

2. ADMINISTRACION ENTERAL:

a) Oral:

- con deglución de la forma farmacéutica
- sin deglución de la forma farmacéutica: sublingual, gingivolabial y tópica
- por inyección en la boca (transepitelial), (anestesia local por infiltración).

b) Rectal:

- por inyección (transepitelial), (proctólogos).
- tópica sobre la mucosa (supositorios)

2.1 ADMINISTRACION ORAL

La vía oral es la más común en la administración de drogas, también la más segura, cómoda y económica. Las desventajas de la vía oral incluyen la emesis a la irritación de la mucosa gastrointestinal, la destrucción de algunas drogas por la acción de enzimas digestivas o por el bajo pH gástrico, las irregularidades de absorción o propulsión intestinal en presencia de alimentos u otras drogas y la necesidad de cooperación del paciente. Además en el tracto gastrointestinal las drogas pueden ser metabolizadas por las enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación en general. (1,3)

Un fármaco puede absorberse por la mucosa bucal cuando se administra en trociscos o tabletas que se colocan por debajo de la lengua y se dejan disolver, se advierte al paciente que degluta lo menos posible, la saliva que contiene el fármaco. Después de absorberse entra en circulación sistémica sin entrar a circulación porta, evitando así la inactivación por el hígado.(3)

2.1.1 ADMINISTRACION SUBLINGUAL:

La absorción en la mucosa bucal tiene un significado especial para ciertas drogas, a pesar de que la superficie disponible es pequeña por ejemplo, la nitroglicerina es efectiva cuando se retiene sublingualmente porque no es iónica y es muy liposoluble. Es también muy potente: relativamente pocas moléculas deben absorberse para producir el efecto terapéutico. Como el sistema venoso de boca drena en la vena cava superior, la droga también está protegida de la rápida inactivación por el hígado. Esta última es suficiente para impedir la aparición de

nitroglicerina activa en la circulación sistémica si se toman las tabletas convencionales.(1,3)

2.2 ADMINISTRACIÓN RECTAL.

La vía rectal, es a menudo útil cuando la ingestión oral es imposible por los vómitos que provoca o cuando el paciente está inconsciente. Aproximadamente el 50% de la droga absorbida en el recto pasa a través del hígado antes de entrar a la circulación sistémica. El potencial del metabolismo hepático de primer paso es así menor que para una dosis oral. No obstante la absorción rectal, es a menudo irregular e incompleta, y muchas drogas causan irritación de la mucosa rectal.

(1,3)

La sangre que sale del recto pasa por la vena cava sin entrar en circulación porta hepática; por lo que los fármacos que se absorben por la mucosa rectal no están sujetos a la eliminación del primer paso por el hígado, cuando el medicamento queda en los plexos hemorroidales inferior o medio, pero si llega al plexo superior si pasa por el hígado. (3)

Los supositorios son preparados con vehículo céreo o graso, de forma conveniente para introducirse por el ano hacia el recto. Se ablandan y funden a temperatura del organismo, liberando así sus fármacos activos.(3)

3. INYECCION PARENTERAL

La inyección parenteral de una droga presenta algunas ventajas con respecto a la administración oral. La administración parenteral es esencial para que la droga se absorba en forma activa. La absorción es generalmente más rápida y previsible que cuando se utiliza por vía oral. La dosis efectiva puede así determinarse con mayor exactitud. En la terapéutica de emergencia, la administración parenteral es particularmente útil: si un paciente está inconsciente, no coopera o no puede retener nada que se le administre por la boca, la terapéutica parenteral puede convertirse en una necesidad. La inyección de drogas también tiene sus desventajas: debe mantenerse la asepsia para evitar la infección, puede producirse una inyección intravascular no deseada, puede estar acompañada de dolor, y si es necesaria la administración puede resultar difícil al paciente inyectarse a sí mismo. El costo constituye otra consideración a tener en cuenta. (1,3)

Las principales vías de administración parenteral son la intravenosa, la subcutánea, y la intramuscular. La absorción en los sitios de inyección subcutáneos e intramusculares se realizan por simple difusión de acuerdo con el gradiente de concentración entre el sitio de depósito y el plasma.

La velocidad está limitada por la superficie de las membranas capilares absorbentes y por la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los conductos acuosos relativamente grandes de la membrana endotelial explican la difusión indiscriminada de las moléculas, que se realiza sin tener en cuenta su

liposolubilidad. Las moléculas más grandes como las proteínas, llegan lentamente a la circulación por medio de vasos linfáticos.(1-3)

Las drogas que llegan a la circulación sistémica por cualquier vía menos la intraarterial están sujetas a posible eliminación de primera pasada en el pulmón antes de su distribución al resto del organismo. Los pulmones también sirven de filtro para materia particulada que puede darse por vía intravenosa, y por supuesto son una vía de eliminación de sustancias volátiles. (1-3)

Las inyecciones pueden suministrarse para lograr una acción sistémica del fármaco o un efecto local (por infiltración) (3).

3.1 EXTRAVASCULARES

3.1.1 SUBCUTANEA

Puede usarse únicamente para drogas que no iriten los tejidos, de lo contrario puede producirse gran dolor, necrosis y esfacelo. La velocidad de absorción después de la inyección subcutánea de una droga es a menudo suficientemente constante y lenta para asegurar un efecto sostenido.

Además puede variarse deliberadamente: por ejemplo, la velocidad de absorción de una suspensión insoluble de insulina protamina es lenta comparada con la de la insulina soluble. La incorporación de un agente vasoconstrictor a una solución de droga a inyectar por vía subcutánea también retarda la absorción. (1)

3.1.2 INTRAMUSCULAR

Las drogas en solución acuosa se absorben rápidamente después de su inyección intramuscular; esto depende de la velocidad del flujo de sangre al sitio de inyección.(1)

En general la velocidad de absorción después de la inyección de una preparación acuosa en los músculos deltoides o vasto externo es mayor que cuando la inyección se hace en el músculo glúteo mayor. La velocidad es mucho menor en las mujeres después de la inyección en el glúteo mayor.

Esto se ha atribuido a la distribución de la grasa subcutánea en el hombre y en la mujer, pues la grasa tiene una irrigación relativamente pobre. Los pacientes muy obesos o pueden mostrar formas no comunes de absorción después de inyecciones intramusculares o subcutáneas. La absorción en el sitio intramuscular es muy lenta y constante si la droga se inyecta en solución oleosa o suspendida en otros varios vehículos de depósito. A menudo se administra la penicilina en ésta forma. A veces las sustancias demasiado irritantes para inyectarlas de forma subcutánea pueden darse por vía intramuscular.(1)

3.1.3 INTRATECAL:

La barrera hematoencefálica y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo a menudo impiden o retardan la entrada de drogas al Sistema Nervioso Central. Por lo tanto, cuando se buscan efectos locales rápidos de las drogas sobre las meninges o el eje cerebroespinal, como por ejemplo en la anestesia espinal o en

las infecciones agudas del Sistema Nervioso Central, las drogas se inyectan directamente en el espacio subaracnoideoespinal. Usado para administrar antibióticos y anestésicos.(1,3)

3.1.4 INTRAPERITONEAL:

La cavidad peritoneal ofrece una amplia superficie absorbente desde la cual las drogas pasan con rapidez a la circulación, principalmente por vía vena portal, lo que hace posible pérdidas hepáticas de primera pasada o sea inactivación rápida por el hígado. La inyección intraperitoneal es un procedimiento común en el laboratorio, pero rara vez se lo usa en la clínica. Los peligros de infección y de adherencias son demasiado grandes para justificar el uso rutinario en ésta vía en el hombre.(1,3)

3.2 INTRAVASCULARES

3.2.1 INTRAVENOSA

La inyección intravenosa de una droga evita factores que participan en la absorción, obteniéndose la concentración deseada de la droga en la sangre con exactitud y rapidez, imposibles de conseguir con cualquier otro procedimiento. En algunos casos, como en la inducción de anestesia quirúrgica con barbitúricos, las dosis de la droga no está predeterminada sino que se ajusta a la respuesta del paciente. Además, ciertas soluciones irritantes solo pueden administrarse en ésta forma, pues las paredes de los vasos sanguíneos son relativamente insensibles y la droga, si se inyecta lentamente se diluye mucho en la sangre. El uso de ésta vía presenta inconvenientes. Rápidamente la droga puede alcanzar grandes

concentraciones en plasma y tejidos produciendo reacciones desfavorables. Una vez inyectada la droga, no hay forma de detenerla.

Las inyecciones repetidas dependen de la posibilidad de mantener una vena expedita. Las drogas administradas en solución oleosa o las que precipitan los componentes sanguíneos o hemolisan eritrocitos no deben darse por ésta vía. La inyección intravenosa debe realizarse lentamente y con la supervisión constante de las respuestas del paciente.(1,3)

3.2.2 INTRAARTERIAL:

En ocasiones una droga se inyecta directamente en una arteria para dirigir su efecto a un determinado tejido u órgano; en general el valor terapéutico de ésta práctica es dudosa. Los agentes diagnósticos se administran algunas veces por ésta vía. La inyección intraarterial requiere gran cuidado y debe reservarse para los expertos.

Los efectos de primera pasada y limpieza del pulmón no se ejercen cuando las drogas se administran por ésta vía.(1,3)

3.2.3 INYECCION INTRACARDIACA:

Suelen usarse durante la cirugía cardiaca cuando el corazón está expuesto. La inyección intracardiaca de adrenalina a través de la pared del tórax en caso de paro cardiaco es una medida de urgencia para reanimación.(3)

4. APLICACIÓN TOPICA

4.1 Membranas mucosas: las drogas de uso tópico se aplican principalmente por sus efectos locales, en las membranas mucosas de la conjuntiva, la nasofaringe, la vagina, el colon, la uretra y la vejiga urinaria.(1)

En la mucosa nasal, el objetivo es la absorción sistemática. La absorción a través de las membranas mucosas se produce fácilmente, los anestésicos locales a veces se absorben tan rápido que producen toxicidad sistemática. (1)

4.2 Piel: pocas drogas penetran con facilidad a través de la piel indemne. Las que si lo hacen es proporcional a su liposolubilidad, pues la epidermis se comporta como una barrera lipídica. Dermis, en cambio, es permeable a muchos solutos, y por ello la absorción sistémica de las drogas resulta mucho más fácil por la piel abrasionada, denudada o quemada. La inflamación y otros estados que aumentan la circulación sanguínea cutánea también aumentan la absorción. (1,3)

La absorción por la piel puede aumentar si se suspende la droga en un vehículo aceitoso y se frota la preparación resultante sobre la piel. Este método de administración se llama inunción (unción con fricción). La piel hidratada es más permeable que la piel seca. Las placas tópicas contienen escopolamina colocada detrás del pabellón auricular, donde la temperatura corporal y el flujo sanguíneo aumentan la absorción, libera suficiente droga a la circulación en general para proteger al usuario contra la enfermedad del movimiento (cinetosis).

Placas que contienen nitroglicerina se usan para asegurarse la absorción sostenida de una droga sujeta a gran inactivación metabólica después de su administración oral (1,3)

4.3 Ojo: la aplicación tópica de drogas oftálmicas tiene sobre todo efectos locales. En general no se desea la absorción sistemática debida al drenaje por el conducto lagrimal. Las drogas absorbidas después de este drenaje no esta sujeta a inactivación rápida por el hígado. Por ésta razón puede producirse toxicidad sistemática cuando antagonistas betadrenérgicos se administran como gotas oftálmicas. Para que se produzcan efectos locales es necesario la absorción de droga a través de la córnea; la absorción puede ser más rápida si hay infección o trauma de la córnea. Los sistemas de aplicación oftálmica que aseguran una acción prolongada como suspensiones y ungüentos, son auxiliares útiles de la terapéutica oftálmica (1,3)

5. ABSORCION PULMONAR:

Las drogas gaseosas y volátiles pueden inhalarse y luego absorberse a través del epitelio pulmonar y de las mucosas del aparato respiratorio. El acceso a la circulación por ésta vía es rápido porque la superficie de absorción es grande. (1)

Además, las soluciones de drogas pueden atomizarse permitiendo la inhalación de las gotitas finas en el aire (aerosol). Las ventajas son la aparición casi instantánea de la droga en la sangre, y en el caso de enfermedad pulmonar la aplicación local de una droga en el sitio de acción deseado. Por ejemplo, la

epinefrina puede administrarse en ésta forma para el tratamiento del asma bronquial. Las principales desventajas son la imposibilidad de regular la dosis, lo incómodo de la administración y el hecho de que muchas drogas gaseosas y volátiles irritan el epitelio pulmonar. (1,3)

La absorción pulmonar es una vía importante de entrada de sustancias ambientales tóxicas de composición y estado físico diversos. Después de la inhalación puede aparecer reacciones locales y generales a los alérgenos. El pulmón resulta así, al blanco de la acción de numerosos agentes farmacológicos. (1,3)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman- Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA,.
7ª. Edición, Ed. Medica Panamericana, México 1986
2. Levine, R. FARMACOLOGIA, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982.
3. Goth,. FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Ed. Medica Panamericana,
México 1990
4. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Argentina 1980

UNIDAD III

TRANSFERENCIA (TRANSLOCACION) DE LOS MEDICAMENTOS A TRAVES DE LAS BARRERAS BIOLÓGICAS

OBJETIVO: Explicar los procesos de translocación, las barreras biológicas y los mecanismos de transferencia.

1. EXPLICAR LA NATURALEZA DE LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Para que un fármaco llegue al sitio donde ejercerá su acción debe atravesar varias membranas del organismo. La absorción, transporte capilar, penetración en las células y excreción son los ejemplos básicos del movimiento de los fármacos a través de las membranas. (1)

Los mecanismos que sirven para trasladar fármacos a través de una barrera concreta son los mismos que transportan cualquier sustancia a través de cualquier barrera biológica. Este movimiento se denomina biotransporte y los mecanismos en que se fundamenta la transferencia de fármacos a través de barreras biológicas se llaman procesos de transporte o mecanismos de transporte. (2)

El biotransporte puede definirse como el traslado de un soluto de un lado a otro de una barrera biológica, siempre que el soluto aparezca en idéntica forma en ambos lados de la barrera biológica. (3)

La absorción, distribución, biotransformación y eliminación de un fármaco requieren su paso por medio de membranas celulares, entre las características importantes de un fármaco destacan su tamaño y forma moleculares, su

solubilidad en el sitio de absorción, su grado de ionización y la liposolubilidad relativa de sus formas ionizadas y no ionizadas. (1).

Para penetrar en la célula es evidente que un medicamento debe atravesar su membrana plasmática, otras barreras de su desplazamiento pudieran ser la presencia de una capa de células o de varias de ellas. A pesar de estas diferencias estructurales la difusión y el transporte de medicamentos a través de muchas barreras tiene muchas características en común, por que estas sustancias en términos generales pasan a través de las células y no entre una y otra. A sí, pues la membrana plasmática constituye la barrera común. (3)

2. MEMBRANAS CELULARES:

Las membranas celulares en base al modelo dinámico líquido-mosaico, en el que las moléculas de proteínas globulares penetran por ambos lados o atraviesan totalmente una doble capa de fosfolípidos líquidos, las moléculas individuales de lípidos de la doble capa pueden moverse lateralmente, dando así a la membrana fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica y relativa impermeabilidad a moléculas muy polarizadas, pero también se aprecia que complejos de proteínas y lípidos intrínsecos de la membrana pueden formar conductos hidrófilos o hidrófobos que permite el transporte de moléculas de características diferentes.(1)

Se supuso que existen conductos llenos de agua extendidos a través de la membrana de una a otra cara, y que las moléculas pequeñas se difunden a través de éstos conductos hidrófilos. La presencia de poros en la membrana celular no ha sido aún verificada por observación directa. (2)

Las moléculas orgánicas grandes con un número elevado de grupos hidrófobos son tan insolubles en agua que pueden tropezar con dificultades para atravesar la interfase agualípido. Por tanto, cierta hidrosolubilidad, dada a una molécula por la presencia de grupos hidrófilos, resulta también esencial para una difusión rápida. (3)

El agua puede formar enlaces de hidrógeno dentro de su misma masa o con otras moléculas que tengan agrupaciones atómicas adecuadas. Los compuestos que poseen grupos como -OH o -NH son solubles en agua gracias a la tendencia a formación de enlaces hidrógeno, de ésta manera se denominan grupos hidrófilos. Los lípidos de la membrana tienen asimismo numerosos grupos que no pueden formar enlaces de hidrógeno, como los grupos -CH₂-, por lo que se le llaman hidrófobos, que tienden a ser compuestos insolubles en agua, y solubles en solventes orgánicos. (4)

La membrana celular es de naturaleza lipídica, por lo que la facilidad de las sustancias para difundirse a través de la membrana está determinada por su capacidad para disolverse en la membrana, tal capacidad es proporcional a sus coeficientes de partición lípido/agua. (5)

3. MECANISMOS DE TRANSPORTE

I. PASIVOS

1. Difusión simple
2. Filtración
3. Ionización

II. ESPECIALIZADO O ACTIVO

1. Difusión facilitada (se consume energía metabólica)
2. Transporte activo (portadores en la membrana celular como el fosfato)
3. pinocitosis

3.1 PROCESOS PASIVOS:

Las drogas atraviesan membranas por procesos pasivos o por mecanismos que incluyen la participación activa de los componentes de la membrana. En el primer caso la droga penetra generalmente por difusión pasiva, en donde la transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana y al coeficiente de partición lípidos agua de la droga. Cuanto más elevado es éste último, mayor es también la concentración de la droga en la membrana y más rápida su difusión. (1)

Después de alcanzar un estado de equilibrio, la concentración de la droga libre es la misma a ambos lados de la membrana, si la droga no es un electrolito. En los compuestos iónicos las concentraciones de equilibrio dependen de diferencias de pH a través de las membranas, las que pueden influir en el estado de

ionización de la molécula a cada lado de la membrana, y el gradiente electroquímico del ion.(2)

Casi todas las membranas biológicas son relativamente permeables al agua, ya sea por difusión o por flujo resultante de las diferencias hidrostáticas u osmóticas a través de la membrana. Esta circulación de agua puede transportar pequeñas sustancias hidrosolubles, por ejemplo: agua, urea y otras moléculas hidrosolubles pequeñas, éstas sustancias no pasan a través de las membranas celulares si su peso molecular es mayor de 100 a 200.(1,3)

3.1.1 Difusión simple

La difusión pasiva se caracteriza por el movimiento dirigido de un soluto a través de una barrera biológica desde la fase de mayor concentración a la fase de menor concentración, proceso que no requiere por lo tanto de un gasto directo de energía. (5)

En la difusión, cualquier incremento de concentración conduce a un aumento proporcional de la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. Por lo tanto, la velocidad de migración o difusión del soluto es proporcional al gradiente entre ambas fases. (5)

El gradiente de concentración es tan solo una fuerza causante del movimiento. Pero la facilidad con que difunda un soluto depende de la naturaleza de la barrera biológica misma: de los factores que determinan la permeabilidad selectiva de la barrera: las propiedades fisicoquímicas de sus componentes

individuales y la disposición de tales componentes dentro de la estructura de la barrera. (5)

Diversas estructuras anatómicas que funcionan como barreras al movimiento libre de solutos deben de tener en sus propiedades y organización ciertas similitudes que sean de importancia con respecto a la difusión de solutos. (5)

El valor de difusión pasiva depende del grado de liposolubilidad, y los compuestos muy liposolubles difunden rápidamente, mientras que los relativamente poco liposolubles se difunden de forma más lenta. (5)

Aunque la mayoría de los iones inorgánicos parecen ser lo bastante pequeños, su radio iónico hidratado es relativamente grande. El gradiente de concentración de muchos iones inorgánicos está determinado en gran parte por el transporte activo de iones de sodio y de potasio. El potencial de trasmembrana determina la distribución de otros iones, como los cloruros, a través de la membrana. Los canales con selectividad para iones individuales están controlados a menudo para permitir la regulación del flujo de iones específicos.(1)

3.1.2 Filtración

La filtración a través de la membrana porosa se refiere al flujo de un solvente junto con las sustancias disueltas, con excepción de las moléculas de mayor tamaño que los poros. La membrana glomerular del riñón es un buen ejemplo de una membrana filtrante. (2)

La filtración es el proceso en el cual son separados los sólidos y el líquido de un sistema por medio de una membrana porosa que permite el paso del líquido, soluto y algunas partículas. La fuerza motora es un gradiente de presión, y la velocidad de filtración depende de éste gradiente y del tamaño relativo de la partícula que se ha de filtrar y del poro. (5)

Este proceso probablemente no tenga lugar a través de las membranas celulares, sino de los espacios que quedan entre las células. La filtración es de extrema importancia para el desplazamiento de las grandes macromoléculas que no se filtran y ciertamente es un proceso relevante en la formación de la orina y en la eliminación definitiva de sustancias del cuerpo. (5)

3.1.3 Ionización

Casi todas las drogas son ácidas o bases débiles presentes en solución en forma ionizada y no ionizada, y deben atravesar las membranas por difusión a través de la doble capa. Las moléculas no ionizadas son generalmente liposolubles y pueden difundirse a través de la membrana celular. En cambio, la fracción ionizada es generalmente incapaz de atravesar la membrana de lípidos debido a su escasa liposolubilidad. (1,3)

La distribución de un electrolito débil está determinada por su pK_a y por el gradiente de pH a través de la membrana.(1)

El flujo masivo a través de los poros intercelulares es el principal mecanismo de pasaje de drogas a través de casi todas las membranas

endoteliales capilares, con la importante excepción del Sistema Nervioso Central, la difusión a través de los capilares está limitada por la circulación sanguínea y no por la liposolubilidad de las drogas o por los gradientes de pH. Las uniones ajustadas son características de los capilares del SNC y de diversos epitelios. La difusión intercelular es por ello limitada. (1)

De ésta manera se puede concluir que el grado de ionización de un electrolito débil depende de su constante de ionización y del pH del medio en que está disuelto; el grado de ionización de un ácido débil tiende a aumentar a pH alto y disminuir a pH bajo, además el grado de ionización de una base débil tiende a aumentar a pH bajo y disminuir a pH alto. (5)

La velocidad de difusión pasiva de electrolitos débiles depende siempre de su grado de ionización: cuanto mayor sea la fracción no ionizada, mayor será la velocidad de difusión, ya que ésta está determinada principalmente por la de la forma no disociada. (5)

El concepto de pKa deriva de la **ecuación de Henderson-Hasselbach**.

Para un ácido:

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{Concentración molecular de un ácido no ionizado}}{\text{Concentración molecular del ácido ionizado}}$$

Para una base:

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{Concentración molecular de la base ionizada}}{\text{Concentración molecular de la base no ionizada}}$$

Se deduce de éstas ecuaciones que cuando las proporciones de las formas ionizada y no ionizada de un compuesto son iguales, el pH resultante es igual al pKa. En otras palabras, cuando una sustancia se encuentra en un medio donde el pH es igual a su pKa su ionización llega a 50%. (2)

Estos conceptos, explican varias observaciones clínicas. Por ejemplo, los ácidos débiles son bien absorbidos en el estómago mientras que las bases débiles no son absorbidas en forma apreciable hasta que llegan al intestino donde el medio no es tan ácido. La influencia del pH urinario en la excreción del ácido salicílico o del fenobarbital es otro ejemplo de la dependencia del proceso de difusión de los fármacos de su pka. Una vez que éstos compuestos llegan a la orina, el pH alcalino aumenta la forma ionizada lo cual disminuye la tendencia del fármaco a ser absorbido pasivamente por el epitelio tubular y aumenta su excreción; ésta es la razón de la alcalinización de la orina al tratar la intoxicación por salicilato o fenobarbital. (2,3)

VALORES DE pka PARA ALGUNOS ACIDOS Y BASES DÉBILES (a 250 C)

<i>Acidos débiles</i>	<i>pKa</i>	<i>Bases débiles</i>	<i>pKa</i>
Acido salicílico	3,00	Reserpina	6,6
Aspirina	3,49	Codeína	7,9
Sulfadiazina	6,48	Quinina	8,4
Barbital	7,91	Procaina	8,8
Acido bórico	9,24	Efedrina	9,36
Atropina	9,6		

Medicamento(pka)	Medio (pH)	ionización	translocación	excreción
Acido	ácido	no	si	no
Acido	base	si	no	si
Base	base	no	si	no
Base	ácido	si	no	si

3.2 PROCESOS ACTIVOS

3.2.1 Transporte de la membrana mediada por portadores (difusión facilitada):

El transporte activo de algunas drogas se produce a través de las membranas neuronales, los plexos coroideos, las células tubulorreñales y los hepatocitos. El término difusión facilitada define un proceso de transporte mediado por portadores que no requiere consumo de energía, por lo cual el movimiento de la sustancia en cuestión no puede producirse en contra de un gradiente electroquímico. (1,3)

El proceso de transporte en el cual la fuerza responsable del movimiento a través de la membrana celular es el gradiente de concentración del soluto, y en el que la velocidad de difusión depende de la capacidad de fijación del soluto a su hipotético portador y está limitada por la disponibilidad del portador, por lo que la membrana ya no es una barrera inerte como en la difusión pasiva, puesto que participa activamente facilitando un portador para la transferencia de soluto. (5)

3.2.2 Transporte activo

El transporte activo se refiere al transporte de las sustancias contra un gradiente de concentración o electroquímico. Por ejemplo, muchos fármacos son secretados activamente en la orina. La difusión facilitada es una forma especial de transporte con portadores que posee muchas de las características del transporte activo, excepto que el movimiento del sustrato no se produce contra un gradiente de concentración. La captación de glucosa por las células es un ejemplo de difusión facilitada.

Los estudios acerca de la distribución, absorción y excreción de fármacos han llevado a considerar al organismo como si estuviera formado por diferentes compartimientos. En la forma más simple el fármaco pasa de un compartimiento a otro en proporción directa a su gradiente de concentración. En otras palabras, una fracción constante (y no una cantidad constante) de fármaco se mueve entre los compartimientos. (2)

En la mayoría de los casos la representación gráfica de la absorción y eliminación de fármacos en función del tiempo toma la forma de una curva de decrecimiento exponencial. (2,3)

La metildopa y la levodopa son captadas por un sistema de transporte activo para aminoácidos. (3)

El transporte activo participa en la captación de algunas vitaminas principalmente ácido nicotínico y nicotinamida, piridoxina y fosfato de piridoxal, riboflavina y tiamina. (3)

De ésta manera, un proceso de transporte que requiere de energía de origen celular para trasladar soluto a través de una barrera biológica en dirección contraria al gradiente de concentración, y en que la velocidad de transporte depende de la capacidad de fijación del soluto a su hipotético portador y está limitada por la disponibilidad del portador. (5)

El transporte activo de fármacos se limita a los agentes que poseen gran similitud estructural con componentes.

3.2.3 Pinocitosis

La pinocitosis consiste en la capacidad de las células para englobar pequeñas gotitas. Los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos penetran en el túbulo proximal del riñón por éste mecanismo.(2,3)

De las palabras griegas pino (yo bebo), kitos (vasija cóncava, es decir, célula) y osis (proceso). La pinocitosis es eso justamente: la ingesta de un líquido por una célula. El mecanismo comprende la depresión de una parte microscópica de la membrana celular, invaginación local y separación subsiguiente hacia el interior de la célula de éste pequeño saco o vesícula que contiene el soluto. En algunos casos también puede transferirse material en partículas por invaginación local, pero entonces el proceso se denomina fagocitosis. (5)

BIBLIOGRAFIA

- 1 .Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.7a. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12~. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
- 3.Bowman. W,C. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª . Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984
4. Levine, R. FARMACOLOGIA. 2ª.Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982.
5. Rodríguez ET.AL., FARMACOLOGIA: Acciones y reacciones medicamentosas, México UNAM 1990

UNIDAD IV

ABSORCION

OBJETIVO: Describir la influencia de la absorción sobre la latencia y la intensidad y duración de la actividad farmacológica.

La absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de una droga involucran su paso a través de las membranas celulares. Por ello, es indispensable considerar los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en ésta transferencia. El tamaño y forma moleculares, la solubilidad en el sitio de absorción, el grado de ionización y la liposolubilidad relativa de sus formas ionizadas y no ionizadas son características importantes de una droga. (1)

Cuando una droga penetra en una célula debe evidentemente, atravesar la membrana plasmática celular, pues las drogas en general pasan a través de las células y no entre ellas (1)

Sólo la porción no ionizada puede atravesar fácilmente la membrana y difundirse de acuerdo con su gradiente de concentración hasta alcanzar el estado de equilibrio(cuando su concentración es la misma en ambos compartimentos).

El grado de disociación del ácido a cada lado de la membrana depende del pH del plasma y del jugo gástrico (1,2)

1. ABSORCION:

La absorción puede describirse como la velocidad a la que una droga deja su sitio de administración y el grado o la medida en que lo hace, para llegar al plasma.

Sin embargo, al clínico le interesa principalmente un parámetro denominado "biodisponibilidad", que significa el grado en que la droga llega a su sitio de acción o a un líquido biológico desde el cual la droga tiene acceso a su sitio de acción. La disponibilidad es función del sitio anatómico donde tiene lugar la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad, y la elección de la vía de administración de la droga debe basarse en un entendimiento de éstas condiciones. (1)

No se puede afirmar que una sustancia ha sido realmente absorbida hasta que haya penetrado en los capilares sanguíneos o linfáticos. (2)

Cuanto mayor sea la vascularización, mayores serán los flujos sanguíneo y linfático dentro del tejido, y la capacidad de hacer pasar el fármaco del sitio de aplicación a la circulación (3)

FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCION:

Son muchos los factores, además de los ya mencionados, que influyen en la absorción de las drogas: la solubilidad de la droga, la velocidad de disolución, las características locales en el sitio de absorción alteran la solubilidad, especialmente en el tracto gastrointestinal; la concentración, las drogas ingeridas o inyectadas en solución de gran concentración se absorben más rápidamente que las soluciones en baja concentración; la circulación en el sitio de absorción, el

mayor flujo sanguíneo debido al masaje o aplicación local de calor aumenta la absorción de una droga; el menor flujo sanguíneo producido por agentes vasoconstrictores, shock u otros factores patológicos puede disminuir la absorción; el área de la superficie absorbente a la que se expone alguna droga es uno de los determinantes más importantes de la velocidad de absorción de la droga. Las drogas se absorben muy rápidamente en grandes superficies como el epitelio alveolar pulmonar, la mucosa intestinal y, en algunos casos, también la piel después de suficientes aplicaciones. La superficie absorbente está determinada en gran parte por la vía de administración. (1,3)

En la cavidad oral el epitelio tenue, pH externo y rica vascularización de la mucosa oral contribuyen poderosamente a una absorción rápida.(4)

Sin embargo, en la boca no tiene lugar mucha absorción, principalmente por lo difícil que resulta mantener disoluciones en contacto con la mucosa bucal durante cierto tiempo. (5)

2. ABSORCION EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL:

Las drogas son administradas por vía oral bajo formas farmacéuticas muy diversas, soluciones, suspensiones, cápsulas y tabletas con distinta cubierta. Para ser absorbida una sustancia debe encontrarse en forma de solución en forma molecular. Cuando un fármaco no se administra en forma de solución, su velocidad de absorción será más lenta debido al tiempo necesario para que la tableta o cápsula libere el fármaco (disolución) y éste se disuelva en el líquido

gastrointestinal. La velocidad de disolución está determinada por la formulación farmacéutica, que de este modo influye también en la absorción(2)

Los ácidos débiles, como salicilatos y barbituratos, son bien absorbidos en el estómago, las bases débiles, como quinina y efedrina y las aminas cuaternarias ionizadas, como el tetraetilamonio, son poco absorbidas en el estómago. (2)

Varios compuestos y enfermedades afectan la evacuación estomacal y en consecuencia, influyen sobre la absorción. Por ejemplo, los analgésicos opiáceos retardan la evacuación mientras que la metoclopramida la acelera. (2)

La mucosa de la cavidad bucal también se comporta como una membrana lipídica con poros y los fármacos pueden ser absorbidos por la administración sublingual. La nitroglicerina se administra de éste modo. (2)

La absorción en el tracto gastrointestinal depende de los factores antes mencionados. Dado que casi toda la absorción de las drogas en el tracto gastrointestinal se produce por medio de procesos pasivos, la absorción es mayor cuando la droga se encuentra en forma no ionizada y más lipófila, así, podría esperarse que la absorción de ácidos débiles sea óptima en el medio ácido del estómago, y la absorción de bases debería ser mayor en el intestino delgado, relativamente alcalino. El estómago está tapizado por una membrana gruesa cubierta de moco, de superficie pequeña y gran resistencia eléctrica, en cambio, en el epitelio del intestino hay una superficie amplia (200 metros cuadrados), es delgado, tiene poca resistencia eléctrica y su principal función es facilitar la absorción de nutrientes.

Por ello, cualquier factor que acelere el vaciamiento gástrico aumenta la velocidad de absorción de las drogas, y el que demore dicho vaciamiento tiene

probablemente el efecto contrario, de éste modo, la forma no ionizada de una droga se absorbe más rápidamente que la forma ionizada de cualquier sitio de tracto gastrointestinal, pero la velocidad de absorción de una droga en el intestino es mayor que en el estómago aunque la droga se encuentre ionizada en su mayor parte en el intestino, y no ionizada en gran parte en el estómago.(1 3)

Las drogas destruidas por el jugo gástrico o que causan irritación gástrica se administran a veces con un revestimiento que impide su disolución en el contenido ácido gástrico. Algunas preparaciones con revestimiento entérico de una droga también pueden resistirse a la disolución entérica, absorbiéndose muy poco de la droga.(1,3)

La administración parenteral es esencial para que la droga se absorba en su forma activa la absorción es más rápida y previsible que cuando se emplea la vía oral.(1)

El estómago está rodeado en toda la longitud por cuatro capas concéntricas de tejido: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa está formada por tres componentes: un epitelio superficial con un solo estrato de células una capa subyacente, la lámina propia, que contiene tejido conectivo, vasos sanguíneos y linfáticos, y por último una capa relativamente delgada de fibras musculares. (4)

El epitelio superficial de la mucosa gástrica, a diferencia del de la cavidad bucal, no es una superficie lisa, sino que presenta numerosos pliegues, por lo

tanto, el área total disponible para la absorción es mayor, la variable que más influye sobre el grado de absorción gástrica de una sustancia es el tiempo que permanece ésta dentro del estómago. El ritmo de vaciamiento del contenido gástrico al intestino delgado está bajo la influencia del volumen, viscosidad e ingredientes de tal contenido; de la actividad física y posición del cuerpo, de los fármacos mismos, de muchos otros factores. El agua, las moléculas pequeñas, los no electrolitos liposolubles y los fármacos débiles ácidos pueden atravesar el epitelio gástrico por difusión pasiva. (5)

En el intestino delgado el revestimiento epitelial de la mucosa del mismo, como el del estómago, está constituido por una sola capa de células, se puede observar que la superficie mucosa está repleta de pliegues que, se denominan pliegues de Kerckring. Estos pliegues son más numerosos y profundos que los del epitelio gástrico; ellos solos bastan para hacer la superficie epitelial del intestino aproximadamente tres veces más extensa que la superficie serosa, de éstos pliegues brotan proyecciones tenues y delicadamente filicidas, llamadas vellosidades. Estas proyecciones multiplican por diez la superficie relativa de la luz intestinal. Cada una de las vellosidades está revestida de las unidades elementales de absorción, y de las células en cáliz, secretoras de moco. Los capilares sanguíneos y linfáticos discurren por la zona central de las vellosidades, la superficie libre de la célula epitelial presenta una formación de estructuras digitiformes llamadas microvellosidades, existen cerca de seiscientas microvellosidades por célula y esto produce otro incremento más en el área

relativa del epitelio, posee una superficie apta para la absorción de nada menos que cerca de 200 metros cuadrados. (5)

La absorción en el intestino es de sustancias neutras y liposolubles. La absorción intestinal es de la mayoría de los fármacos que o bien son liposolubles o bien son electrolitos débiles. (5)

La difusión facilitada y la pinocitosis serán los responsables de la absorción de compuestos de amonio cuaternario y proteínas, respectivamente. (5)

En el intestino grueso las células epiteliales del colon no tienen microvelocidades, y su función primordial no es la absorción sino secretar moco. (5)

A pesar de que la función del colon no es fundamentalmente la absorción, los fármacos que eluden la absorción en el intestino delgado pueden continuar siendo absorbidos durante su tránsito hacia el exterior del cuerpo. (5)

Para que se realice la absorción de los fármacos administrados en forma sólida primeramente deben disolverse en el tubo gastrointestinal. La velocidad de disolución determina la cantidad de fármaco que puede absorber y la rapidez con la que se puede absorber. (5)

En éste proceso en dos pasos, si el ritmo de disolución es más lento que el de absorción, el segundo paso depende inicialmente de los principios fisicoquímico que rigen la disolución de sustancias en un medio acuoso. (5)

Naturalmente cuanto mayor sea la solubilidad inherente de un fármaco mayor será el ritmo de su disolución a partir de la presentación en forma sólida. Las sales de los fármacos ácidos o básicos son generalmente más solubles.

Cuanto menor sea el tamaño de la partícula, mayor será el ritmo de disolución. (5)

Casi todas las presentaciones sólidas de los fármacos contienen otros ingredientes, además del componente activo, hay que tener en cuenta al considerar la facilidad con que se puede absorber un fármaco: la desintegración de la forma de presentación misma y la dispersión de los ingredientes activos en el tubo gastrointestinal. (5)

3. ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL:

La epidermis, capa más externa de la piel, está formada por células epiteliales, está integrado por numerosas hileras de células que, estrechamente adheridas unas a otras, forman una membrana densa y coherente cuyos espacios intercelulares son submicroscópicos. (5)

El paso de compuestos químicos a través de la piel parece tener lugar simplemente por difusión pasiva. Cuando se aplican fármacos sobre la piel, o en general sobre cualquier membrana mucosa externa, normalmente se supone que han de producir sus efectos solamente en el área de administración. Comúnmente se presta poca atención al hecho de que la piel no es una barrera absoluta y de

que el fármaco puede ser absorbido y producir efectos sistémicos. algunas veces graves. (5)

4. ABSORCION POR LAS VIAS RESPIATORIAS:

El alveolo pulmonar está revestido de una sola capa de células epiteliales planas que forman una barrera extraordinariamente fina entre el aire alveolar y un intersticio muy rico en capilares. (5)

Se estima que el número de alvéolos pulmonares en el hombre es de 300 a 400 millones. Los pulmones reciben a cada minuto una cantidad de sangre igual a la que en el mismo intervalo pasa por todo el resto del organismo.

La combinación de todos estos factores convierte a los pulmones en el área de absorción más eficiente del cuerpo. (5)

La membrana celular, en los alvéolos no constituye obstáculo a la difusión de gases desde el interior de la célula o hacia él, puesto que los gases suelen ser moléculas pequeñas y de liposolubilidad relativamente alta. Por lo tanto penetran en la sangre cuando se hallan a mayor concentración en el aire alveolar que en la sangre. (5)

Se puede asimismo inhalar compuestos químicos en forma de aerosoles, cuanto menor es la partícula, más profundamente penetra en el sistema pulmonar antes de quedar depositada. (5)

Cuanto menor sea el tamaño de partícula, mayores serán la velocidad de disolución del compuesto y su velocidad de absorción. Además, la probabilidad de llegar hasta los alvéolos, donde las condiciones son idóneas para la absorción, crece a medida que disminuye el tamaño de la partícula. Las partículas insolubles sólo son peligrosas si penetran a los alvéolos. (5)

5. ABSORCION EN ZONAS SUBCUTANEAS:

La inyección subcutánea de fármacos evita la barrera epidérmica, puesto que se introducen bajo la dermis en contacto directo con conductos que llevan a la circulación general. (5)

Cuanto mayor sea la vascularización del área subcutánea, más elevada será la velocidad de absorción. En ciertas ocasiones también es deseable disminuir el grado de absorción en zonas subcutáneas, incluso aunque se pretenda obtener efectos sistémicos del fármaco administrado. (5)

Una absorción rápida y la facilidad con que se pueden efectuar inyecciones subcutáneas, en comparación con las intramusculares o intravenosas, explican el que la vía subcutánea sea con frecuencia utilizada para administrar fármacos. (5)

6. ABSORCION EN ZONAS INTRAMUSCULARES:

La barrera que se opone a la absorción en los músculos es también la pared capilar. Durante la actividad muscular, el flujo de la sangre en los músculos aumenta considerablemente al abrirse más canales vasculares. Puesto que la

velocidad de absorción depende del grado de flujo sanguíneo, durante el ejercicio, los fármacos alcanzan la circulación general más rápidamente. (5)

7. FARMACOLOGIA CLINICA DE LA ABSORCION (BIODISPONIBILIDAD):

La mayoría de las sulfonamidas, digitoxina, aspirina y barbitúricos son ejemplos de fármacos que son bien absorbidos. Entre los compuestos no absorbidos se encuentran la estreptomina, neomicina y kanamicina. La penicilina G, ciertos glucósidos de la digital y el dicumarol son ejemplos de compuestos absorbidos en forma parcial o variable. (2,3)

Resumiendo, la absorción es el proceso por el cual un fármaco penetra inicialmente en los líquidos del organismo, la velocidad de éste proceso depende de la vía de administración, solubilidad del fármaco y otras propiedades físicas, y de los estados patológicos que afectan el proceso de absorción, entre otros factores. (2)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7a. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12~. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
3. Bowman. W.C. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª. Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984
4. Levine, R. FARMACOLOGIA. 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982.
5. Rodríguez ET.AL. , FARMACOLOGIA: Acciones y reacciones medicamentosas, México UNAM 1990

UNIDAD V

DISTRIBUCION DE DROGAS

OBJETIVO: Expresar la influencia de la distribución en la latencia y la actividad farmacológica.

1. DISTRIBUCION

Después de que una droga se absorbe o se inyecta en el torrente circulatorio se distribuye en los líquidos intersticial y celular. Las formas de distribución de las drogas dependen de factores fisiológicos y de ciertas propiedades fisicoquímicas de aquellas. (1)

La distribución de un fármaco en todo el organismo depende de su afinidad por los diversos componentes de los tejidos, incluyendo su hidrosolubilidad, liposolubilidad, unión a sustancias extracelulares y captación intracelular. (2)

La barrera inicial en el proceso de distribución es el capilar. Las moléculas pequeñas y liposolubles, como las de los gases, entran y salen de los capilares con tal rapidez que el estado de equilibrio de concentraciones a uno y otro lado de la pared capilar se alcanza de forma casi instantánea. La velocidad con que cualquier molécula atraviesa el endotelio capilar en cualquier parte, excepto en el cerebro, es mayor que su velocidad de paso a través del tejido epitelial. En ambos tipos de tejido esta difusión tiene lugar a través de la membrana celular y no entre las células. (3)

Las moléculas hidrosolubles y el agua misma también atraviesan con facilidad la pared capilar, pero más lentamente que los compuestos liposolubles.

El principal determinante de la velocidad de paso transcápilar es el tamaño molecular; cuanto menor es la molécula hidrosoluble, más rápidamente se difunde.
(4)

La fuerza impulsora del movimiento de las grandes moléculas hidrosolubles parece ser la presión hidrostática ejercida por la sangre. Normalmente, la presión sanguínea es mayor en el extremo arterial de los capilares que en su extremo venoso. (5)

Una vez que un fármaco llega al plasma debe atravesar diversas barreras para llegar a su sitio de acción. La primera de éstas barreras es la pared capilar, que posee las características usuales de las membranas biológicas y es atravesada rápidamente por difusión o filtración por la mayoría de los fármacos.

Las sustancias liposolubles difunden a través del endotelio mientras que las insolubles en lípidos pasan por los poros que representan una fracción relativamente más grande del área total superficial. La transferencia capilar de las sustancias insolubles en lípidos es inversamente proporcional al tamaño de la molécula. (1)

Como la diferencia de pH entre los líquidos intracelulares y extracelulares es pequeña, este factor sólo puede producir un gradiente relativamente pequeño de concentración de una droga a través de la membrana plasmática. Las bases débiles se concentran ligeramente dentro de las células, y la concentración de los ácidos débiles es un poco menor en las células que en los líquidos extracelulares.

Disminuyendo el pH del líquido extracelular aumenta la concentración intracelular de ácidos débiles y disminuye la de bases débiles; siempre que el pH intracelular no varíe también y que el cambio del pH extracelular no afecte simultáneamente la ligadura, la biotransformación o la excreción de la droga. La elevación del pH produce los efectos opuestos. (2)

El ritmo con el cual se alcanzan los equilibrios de distribución entre el fármaco en la sangre y un tejido dependen en gran parte del riego sanguíneo del tejido: es rápido en pulmón, cerebro, hígado y riñón; el muscular es menos rápido, y el equilibrio se alcanza más lentamente. El tejido adiposo tiene muy poco riego y el equilibrio de los fármacos entre éstos tejidos y la sangre es más lento todavía que para el músculo. (2)

Así puede distinguirse una fase inicial de distribución determinada por el gasto cardíaco y la circulación sanguínea regional. La segunda fase de distribución de una droga también está limitada por el flujo sanguíneo e involucra una fracción de la masa corporal mucho más grande que la primera fase, y actúan otros factores que determinan la velocidad de difusión de las drogas en los tejidos.

La tercera fase de distribución de esta droga se debe a su captación por la grasa, que es lenta y está limitada por el flujo sanguíneo. De este modo, una droga de acción breve puede adquirir acción prolongada cuando estos sitios de almacenamiento se "llenan" y el cese de la acción de la droga dependerá de la biotransformación y la excreción. (1)

2. FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA DESIGUAL DISTRIBUCION DE FARMACOS:

Los factores que afectan la distribución de fármacos en el organismo son:

- 2.1 La fijación a las proteínas plasmáticas
- 2.2 La fijación celular
- 2.3 La concentración en los tejidos grasos
- 2.4 La barrera hematoencefálica

La fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas aumenta la concentración sanguínea del compuesto en relación con la del líquido extracelular. También proporciona un depósito ya que la fracción fijada se encuentra en equilibrio con la forma libre. A medida que ésta última es excretada o metabolizada se disocian de la proteína cantidades adicionales.

Esta fijación a las proteínas puede prolongar la vida media de un fármaco, ya que la fracción fijada no es filtrada a través del glomérulo renal y está protegida de la biotransformación. La fracción unida a las proteínas también está inhibida de alcanzar su sitio de acción y resulta inactiva. La proteína responsable de la fijación

de los compuestos ácidos es usualmente la albúmina, los compuestos básicos se unen a la glucoproteína ácida y muchos agentes hormonales se fijan a otros tipos de proteínas, por ejemplo, transcortina para glucocorticoides. (1-3)

La capacidad de fijación de las proteínas no es ilimitada. Una vez que esta capacidad ha sido saturada, un pequeño aumento en la dosis puede causar un gran aumento del fármaco no fijado con un incremento concomitante de su efecto, incluyendo la aparición de la acción tóxica. En la hipoalbuminemia las manifestaciones tóxicas de los fármacos pueden presentarse debido a la deficiencia de la proteína de fijación (1-3)

Muchos compuestos pueden afectar la fijación de otras sustancias o fármacos a las proteínas. Por ejemplo, los salicilatos reducen la fijación de la tiroxina a las proteínas. La unión de la bilirubina a la albúmina puede ser inhibida por diversos compuestos como sulfisoxazol o salicilatos. Esto puede ser particularmente peligroso en los recién nacidos ya que aumenta la llegada de bilirubina al cerebro. (1-3)

La fijación celular de los fármacos usualmente se debe a la afinidad con algún constituyente celular. La elevada concentración de la quinacrina, un antipalúdico en hígado o músculo, probablemente se debe a su afinidad por las nucleoproteínas.(1-3)

La concentración del fármaco en los tejidos grasos también afecta su distribución. Los compuestos con alta solubilidad en lípidos, se distribuyen en la

grasa, que actúa así como depósito. La eliminación de éstos fármacos del plasma produce su liberación por el tejido graso que restablece la concentración circulante. Por el contrario, la rápida pero breve acción de fármacos como los anestésicos intravenosos del grupo de los tiobarbitúnicos ha sido explicada sobre la base de una rápida captación por los tejidos grasos del cerebro. A medida que la concentración sanguínea disminuye, el anestésico es liberado por el cerebro y el paciente se despierta. (1-3)

La barrera hematoencefálica proporciona un efecto único de la distribución desigual de los fármacos. Incluso cuando son inyectadas por vía intravenosa, muchas drogas no logran alcanzar el Sistema Nervioso Central. El líquido cefalorraquídeo o el humor acuoso llegan en forma mucho más lenta que a otros tejidos. Sin embargo, existen ciertas regiones del cerebro donde la barrera hematoencefálica es más débil; éstas son las neurohipófisis y el área postrema. (1-3)

Los capilares del Sistema Nervioso Central están envueltos por células gliales que presentan una barrera a muchos compuestos hidrosolubles, aunque son permeables a los liposolubles. Las aminas cuaternarias llegan difícilmente al Sistema Nervioso Central mientras que los anestésicos generales penetran con facilidad. (1-3)

En la clínica es muy importante el aumento de la permeabilidad de muchas barreras, producido por la inflamación, por ejemplo, la administración de dosis

grandes de penicilina a personas normales no permite alcanzar niveles detectables del antibiótico en líquido cefalorraquídeo. Con éstos datos se podría sacar la conclusión de que la penicilina carece de eficacia en la meningitis. Sin embargo, este antibiótico puede llegar fácilmente al líquido cefalorraquídeo de pacientes con meninges inflamadas y se usa comúnmente en algunas formas de meningitis. (1-3)

Si bien, muchos fármacos no penetran en forma apropiada en el líquido cefalorraquídeo, pueden moverse con eficiencia en la dirección inversa, por filtración a través de los villis aracnoideos. Además, el plexo coroideo es capaz de bombear ciertas sustancias desde el líquido cefalorraquídeo, por ejemplo, la penicilina. La membrana peritoneal presenta un comportamiento similar ya que el transporte del peritoneo a la sangre es mayor que en sentido inverso. (1-3)

El pasaje de los fármacos a la leche puede ser explicada por la difusión de la fracción libre no ionizada. El nivel de leche puede ser suficiente como para ejercer efectos adversos en los lactantes pero, por otra parte, muchos fármacos aparecen solo en pequeñas cantidades y en general carecen de importancia para el lactante. En general no se deben administrar grandes dosis de fármacos a una madre en lactación sin considerar el peligro potencial para el lactante. (1-3)

Hueso: Los antibióticos tetraciclínicos y los metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción a la superficie ósea cristalina e incorporación a la estructura cristalina. El hueso puede convertirse en reservorio

de liberación lenta de agentes tóxicos como plomo o radium. Sus efectos pueden así persistir mucho tiempo después de cesar la exposición. La destrucción local de la médula ósea puede también disminuir la circulación sanguínea y prolongar el efecto en el reservorio, pues el agente tóxico queda separado de la circulación; esto puede aumentar aún más el daño local directo del hueso. Se produce un círculo vicioso en el cual cuanto mayor es la exposición al agente tóxico, menor es su velocidad de eliminación.

Reservorios Transcelulares: Las drogas atraviesan también las células epiteliales y pueden acumularse en los líquidos transcelulares. El principal reservorio transcelular es el tracto gastrointestinal. Las bases débiles se concentran pasivamente en el estómago, debido a la gran diferencia de pH entre la sangre y el jugo gástrico. Algunas drogas se secretan en la bilis activamente en forma conjugada y pueden hidrolizarse en el intestino. En éstos casos, cuando una droga de administración oral se absorbe lentamente, el tracto intestinal actúa como reservorio de droga.(1)

Otros líquidos transcelulares como líquido cefalorraquídeo, el humor acuoso, la endolinfa y los líquidos articulares generalmente no acumulan cantidades significativas de drogas. (1)

3. POTENCIA

Se considera que un fármaco es potente cuando tiene una gran actividad biológica por unidad de peso. Cuando se representa la dosis de un fármaco en una escala logarítmica en función del efecto medido, se obtiene una curva sigmoidea que usualmente se denomina *curva log dosis-respuesta*.

Es esencial recordar que las potencias se comparan sobre la base de las dosis que producen el mismo efecto y no respecto de las magnitudes de efectos estimulados por la misma dosis. (2)

4. ACUMULACION POR AFINIDAD TISULAR

El fármaco acumulado en un tejido particular puede constituir un depósito o reservorio que prolongue su acción en ese tejido o en un sitio distante llevado por la circulación. La biotransformación de fármacos es esencial para que cese la actividad biológica del fármaco y pueda ser eliminado, muchas acciones de la biotransformación metabólica que culminan en la producción de metabolitos inactivos, generan metabolitos biológicamente activos de compuestos endógenos. El fármaco se absorbe o pasa por inyección al torrente sanguíneo puede ser distribuido en los líquidos intersticial y celular.(1)

Los patrones de distribución del medicamento reflejan algunos factores fisiológicos y propiedades fisicoquímicas de los productos medicinales. Se distingue una fase inicial de distribución que refleja la intervención del gasto cardiaco y el flujo sanguíneo regional.(2)

El corazón, el hígado y los riñones reciben gran parte del fármaco en los primeros minutos después de haberse absorbido, la llegada del medicamento a músculo es lenta por lo que se necesita el transcurso de minutos u horas para alcanzar el equilibrio dinámico en dichos tejidos. Una vez logrado éste, es posible distinguir la segunda fase de distribución. (1,3)

5. COMPETENCIA POR EL MISMO LUGAR DE FIJACION.

Muchos compuestos pueden afectar la fijación de otras sustancias o fármacos a las proteínas. Por ejemplo, los salicilatos reducen la fijación de la tiroxina a las proteínas. La unión de bilirubina a la albúmina puede ser inhibida por diversos compuestos como sulfisoxazol o salicilatos. (2)

6. BARRERA PLACENTARIA

Las drogas pueden causar anomalías congénitas. Administradas inmediatamente antes del nacimiento, también pueden tener efectos adversos sobre el neonato. Las drogas cruzan la placenta principalmente por difusión simple. Las drogas liposolubles no ionizadas entran con facilidad en la sangre fetal desde la circulación materna. La penetración es mínima en las drogas con alto grado de disociación o baja liposolubilidad. El feto está expuesto prácticamente a todas las drogas que toma la madre. (1)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7ª. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12ª . Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
3. Bowman. W,C. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª . Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984
4. Levine, R. FARMACOLOGIA. 2ª.Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982.
5. Rodríguez ET.AL: FARMACOLOGIA: Acciones y reacciones medicamentosas, México UNAM 1990

UNIDAD VI

BIOTRANSFORMACION DE LOS FARMACOS

OBJETIVO: Describir la influencia de la biotransformación de los medicamentos sobre los aspectos cualitativos y cuantitativos de la actividad farmacológica sobre el sistema biológico.

1. BIOTRANSFORMACION DE FARMACOS

Los cambios enzimáticos que sufre un fármaco en el organismo suelen causar disminución o pérdida de su actividad farmacológica.- El término detoxificación se refiere al resultado de estos cambios metabólicos. Sin embargo, no es la única posibilidad: puede formarse un metabolito farmacológicamente activo a partir de un precursor inactivo o prodroga; o los metabolitos de un fármaco pueden tener una acción farmacológica diferente de la del producto original. (2)

El principal órgano relacionado con el metabolismo de los fármacos es el hígado, y muchos son sustratos para sistemas enzimáticos microsómicos de los hepatocitos. Riñón, pulmón, mucosa intestinal, plasma y tejido nervioso también contienen enzimas metabolizantes de fármacos importantes.(1)

El metabolismo de un fármaco disminuye su liposolubilidad, haciéndolo más polar, por lo tanto más hidrófilo, facilitando así su excreción. Los fármacos hidrosolubles suelen eliminarse sin modificar con la orina y persisten poco tiempo

en el organismo. Por otra parte, los liposolubles que no son metabolizados permanecen mucho tiempo.(1)

2. MECANISMOS DE BIOTRANSFORMACION

La mayoría de los fármacos experimentan modificaciones químicas en el organismo. Los pocos que, como el agente diurético clorotiácido (Diuril), constituyen excepciones a ésta regla se califican como bioquímicamente inertes, aún cuando sean farmacológicamente activos. (3)

Las reacciones mediante las cuales el organismo transforma químicamente los fármacos son muchas y muy variadas, pero pueden agruparse en: reacciones de síntesis y no sintéticas. (3)

Los mecanismos de biotransformación se dividen en procesos enzimáticos y en procesos no enzimáticos.

2.1 Procesos enzimáticos:

2.1.1 Reacciones de fase I (reacciones no sintéticas), que son las que causan un cambio en la molécula del fármaco; por ejemplo, oxidación, reducción o hidrólisis.

2.1.2 Reacciones de fase II (reacciones sintéticas o de conjugación), son aquellas en las cuales se forma un conjugado con un fármaco.(2)

2.2 Procesos no enzimáticos:

2.2.1 Ionización

2.2.2 Adsorción

2.2.3 Quelación

2.1.1 REACCIONES METABOLICAS DE FASE I

REACCIONES NO SINTETICAS:

En las reacciones no sintéticas el compuesto original es modificado químicamente mediante oxidación, reducción, hidrólisis o una combinación de éstos procesos. Por lo común estas reacciones no sintéticas constituyen solo la primera fase de la biotransformación. La segunda fase abarca todas las reacciones de conjugación. Los productos finales de las reacciones no sintéticas casi nunca se eliminan del cuerpo como tales, a pesar de que son más liposolubles que sus compuestos de origen. Los procesos no sintéticos pueden convertir un fármaco inactivo en un agente activo, o bien transformar un fármaco activo en otro compuesto distinto, pero farmacológicamente activo también. (4)

Las reacciones no sintéticas son numerosas y variadas, pero pueden clasificarse según el tipo de enzimas involucrada. Un grupo comprende las reacciones que son catalizadas por enzimas de especificidad moderada cuyos substratos pueden ser compuestos exógenos o sustancias normalmente presentes en el organismo. En este grupo están incluidas la mayor parte de las hidrólisis y algunas oxidaciones. El segundo grupo de reacciones comprende la inmensa mayoría de las oxidaciones y reducciones; estos procesos son catalizados por

enzimas que carecen de especificidad y aun, con pocas excepciones, están exclusivamente al servicio de la biotransformación de fármacos y no intervienen en el metabolismo normal. Estas notables enzimas de la biotransformación se denominan enzimas microsómicas. (5)

Reacciones de oxidación:

La oxidación es una de las reacciones bioquímicas más comunes. Las transformaciones oxidativas catalizadas por las enzimas microsómicas incluyen:

- Adición de un grupo hidroxilo a una estructura cíclica o a una cadena lateral unida a un anillo, (hidroxilación);
- Pérdida de un grupo metilo $-CH_3$ o etilo $-C_2H_5$ por parte de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre presente en el compuesto, (desulfuración);
- Sustitución de un grupo amino por oxígeno, (desaminación oxidativa);
- Adición de oxígeno, azufre o nitrógeno y varios otros procesos. (3)

Reacciones microsómicas de oxidación:

Pueden dividirse adicionalmente en dos tipos: Aquellas en que se añade un átomo de oxígeno al substrato, y las reacciones en que la oxidación primaria causa una reestructuración molecular con pérdida de una porción de la molécula original.(3)

Algunos ejemplos son:

Oxigenación	Oxigenación seguida por
Hidroxilación del anillo aromático	N- Desalquilación
Hidroxilación del anillo alquilo	O- Desalquilación
Hidroxilación de la cadena alquilo	S- Desalquilación
Epoxidación	Desaminación
N- Hidroxilación	Desaminación
N- Oxidación	Desaminación
S- Oxidación	

Hidrólisis

Uniones de éster:

En sangre, hígado, riñón y otros tejidos hay esterasas que actúan sobre los fármacos.

La procaína es hidrolizada por una colinesterasa del plasma y por una esterasa microsómica hepática. La petidina es solo hidrolizada por una enzima microsómica hepática. En los seres humanos, la procaína se degrada a ácido p-aminobenzoico, el 80% del cual se excreta por la orina, y a dimetilaminoetanol, del que el 30 % se excreta también por la orina.

La procaína se hidroliza en el líquido cefalorraquídeo 150 veces más lentamente que en el plasma, ya que hay muy pocas esterasas. (3)

Muchos fármacos activos son esterificados para formar prodrogas que son protegidas de su inactivación metabólica hasta después que han liberado los fármacos activos por hidrólisis.(1,2)

Uniones de amida:

Los ésteres de amida son hidrolizados más lentamente que los ésteres alcohólicos. La procaína y la procainamida tienen acciones cardiacas similares, pero la mayor persistencia de la amida en el organismo hace que sea más adecuada para tratar la fibrilación auricular; otra ventaja es que carece de la acción estimulante central de la procaína.(2,3)

Son ejemplos de hidrólisis de amida que aumentan la actividad farmacológica los siguientes:

La fluroacetamida es hidrolizada para producir ácido fluroacético.

La hidrólisis de la ésteramida del ftalilsulfatiazol y el succinilsulfatiazol por enzimas bacterianas del colon libera sulfatiazol.(2,3)

Glucósidos:

La eliminación enzimática de los residuos de glucosa de los glucósidos cardiacos altera su distribución lípido/agua y su actividad farmacodinámica. Los glucósidos laxantes de la antraquinona son activados por hidrólisis.(2)

Reducciones:

Las reducciones metabólicas de los fármacos son menos comunes que las oxidaciones. La reacción reductora de deshalogenación también es catalizada por enzimas microsómicas; ocurre, por ejemplo, como una vía menor del metabolismo del halotano.(3,2)

Otras reacciones incluyen la conversión del aldehído en alcoholes primarios, de cetonas en alcoholes secundarios, de arsénico pentavalente en arsénico trivalente, de disulfuros a derivados de sulfhidrilo.(3,2)

2.1.2 CONJUGACIONES (METABOLISMO DE FARMACOS DE LA FASE II)**REACCIONES DE SINTESIS:**

La reacción de síntesis, o conjugación, incluye la combinación química de una sustancia con una molécula aportada por el organismo. Generalmente dicha molécula, denominada agente conjugante, es un hidrato de carbono o un aminoácido, o un compuesto derivado de tales nutrientes. La afinidad de un compuesto dado por un agente de conjugación en particular, depende solamente de la existencia en el primero de un adecuado grupo o centro para conjugación, tal como el carboxilo (-COOH), hidroxilo (-OH), amino (-NH₂) o sulfhidrilo (-SH). Por lo tanto, cualquier compuesto, ya se trate de un fármaco ya de un componente normal del organismo, puede participar en una reacción de conjugación siempre y cuando posea uno de los centros para conjugación necesarios. (5)

Como hay pocos grupos químicos que puedan participar en conjugaciones, el número de reacciones sintéticas posibles es limitado: síntesis de glucurónidos, conjugaciones con glicina y glutamina; acetilación, conjugación con sulfato y metilación. (5)

Estas reacciones presuponen el suministro de energía y de un agente conjugante por parte del organismo, además ninguna de las reacciones es privativa de los fármacos. Generalmente, por lo tanto, las reacciones de conjugación no solo inactivan los fármacos, sino también consiguen que se eliminen más rápidamente en la orina y las heces, ya que los productos finales son menos reabsorbibles. (5)

Conjugados de metilo:

Consiste en la transferencia de un grupo metilo, procedente del aminoácido metionina, desde el agente conjugante a un grupo hidroxilo fenólico o a diversas aminas, o incluso a un nitrógeno que forme parte de la estructura cíclica. Esta reacción es un importante proceso fisiológico que convierte la noradrenalina en adrenalina, al igual que convierte la histamina, el estradiol y a la tiroxina. (5)

Los grupos metilo de la adenosilmetionina son transferidos para formar derivados N-metil, O-metil y 5-metil; las reacciones son catalizadas por diversas transferencias relativamente específicas.

La N- metilación de las aminas simpaticomiméticas, histamina y serotonina cambia notablemente la actividad farmacológica que muestra la amina original. Además de los átomos de nitrógeno amínicos las reacciones de N-metilación también ocurren con el nitrógeno en compuestos que contienen piridina.(2)

Conjugados de acetilo:

En realidad se trata de la inversa de la conjugación con aminoácidos, ya que en la acetilación el grupo amino exógeno se conjuga con un ácido aportado por el organismo. La acetilación es la principal vía de biotransformación de las sulfaminas. (5)

La transferencia de grupos acetilo de la acetilcoenzima A forma los derivados N-acetil o aminas aromáticas, sulfaminas e hidracinas.

La acetilación de isoniacida, hidralacina, sulfametacina y fenelcina ocurre en el hígado, y la actividad del sistema acetilante está regida genéticamente. En contraste la acetilación del ácido P- aminobenzóico, el ácido aminosalicílico, la P-nitroanilina y la sulfanilamida ocurre principalmente en tejidos no hepáticos y uno de ellos es la mucosa intestinal.(2,3)

Conjugados glucurónidos:

Estas son las reacciones de conjugación más frecuentes. Los grupos funcionales pueden ser amino, carboxilo, sulfhidrilo o hidroxilo, fenólico, o alcohólico. El agente conjugante es el ácido glucurónico, C₆H₁₀O₆ derivado de la glucosa. (5)

La eliminación urinaria de los glucurónidos es rápida, ya que se trata de compuestos hidrosolubles y muy ionizados. Los glucurónidos se incorporan también en la bilis, pero esto no necesariamente significa que se eliminen en las heces. (5)

Los conjugados con alcoholes se forman más fácilmente con los secundarios y terciarios que con los primarios.

La diferencia se debe probablemente al mayor coeficiente de distribución lípido / acuoso de los alcoholes secundarios y terciarios.(1,2)

2.2 PROCESOS NO ENZIMATICOS

2.2.1 Ionización

2.2.2 Adsorción

2.2.4 Quelación

3. SITIOS DE BIOTRANSFORMACION

La mayoría de los fármacos metabolizados en el hígado se transforman mediante reacciones múltiples, que incluyen oxidaciones, reducciones y conjugaciones. No es inusual que tales fármacos tengan 10 a 20 metabolitos distintos y en algunos se han identificado hasta 30 o incluso 40. Varias enzimas responsables de estas reacciones múltiples son citoplásmicas; otras se asocian con organelos subcelulares específicos. (3)

**4. CONSECUENCIAS ADVERSAS POR DEFICIENCIAS DE ENZIMAS
BIOTRANSFORMADORAS.**

a) Enfermedad del Síndrome gris. Parece haber dos mecanismos responsables de este efecto tóxico en los recién nacidos: 1. Falta de conjugación del fármaco con ácido glucorónico a causa de una actividad inadecuada de la glucoroniltransferasa hepática, lo cual es característico de las primeras tres o cuatro semanas de vida y 2. Excreción renal inadecuada del fármaco no conjugado en el recién nacido. En el momento del comienzo del síndrome clínico, la concentración plasmática de cloramfenicol suele exceder de 100 g/ml, aunque puede ser de sólo 75 g/ml. También se encuentran concentraciones plasmáticas excesivas del conjugado de glucorónido, a pesar de su bajo índice de formación, por el subdesarrollo de la secreción tubular, la vía de excreción de este compuesto, en el recién nacido. No debe exceder de 25 mg/kg de peso corporal la dosis diaria de cloramfenicol en los niños de dos semanas de edad o menos; después pueden darse hasta 50mg/Kg. a los lactantes de término.

Las manifestaciones clínicas son vómitos, dificultades con la succión, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, periodos de cianosis y deposiciones blandas y verdes. (1)

b) Colinesterasa plasmática Otro ejemplo de una lesión farmacogenética que puede llegar a producir niveles tóxicos de fármacos es la presencia de colinesterasa plasmática atípica. Los individuos homocigotas para el gen mutante no pueden hidrolizar en forma adecuada la succinilcolina, relajante

muscular administrado durante la anestesia. En condiciones normales, la succinilcolina es metabolizada rápidamente por la colinesterasa plasmática, sin embargo, en pacientes homocigotas el compuesto permanece activo durante períodos más prolongados. (3)

- c) La isoniazida es un potente inhibidor de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos. La coadministración de estos junto con otros fármacos metabolizados por el sistema microsomal pueden incrementar en forma marcada las concentraciones séricas de los segundos, lo cual exige el ajuste de la dosis. (1)

5. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA BIOTRANSFORMACION DE LOS FARMACOS:

Existen varios factores que modifican la actividad de las enzimas, lo cual equivale a aumentar o disminuir la cantidad de enzima disponible para la biotransformación de fármacos.

INDUCCIÓN ENZIMATICA

Las enzimas poseen capacidad de metabolizar ciertos compuestos puede estimularse o incrementarse mediante administración previa de compuestos químicos muy diversos. La única propiedad que parece común a la mayoría de tales compuestos estimulantes es la liposubilidad.

El pretratamiento con diversos agentes exógenos es capaz de acelerar La biotransformación de fármacos y también el metabolismo de sustancias endógenas. a base de aumentar la cantidad total de enzimas microsómicas. Este proceso poco común se ha denominado inducción enzimática. (5)

Se sabe que el fenobarbital incrementa el ritmo de biotransformación de una amplia gama de fármacos, tanto en animales como en el hombre. Uno de los agentes afectados por el fenobarbital es el dicumarol, fármaco empleado para disminuir la coagulabilidad de la sangre en pacientes propensas a trombosis. (5)

La excesiva dosificación de un anticoagulante puede tener como consecuencia la producción de hemorragias internas. Por otra parte, si se mantiene la administración de fenobarbital y no se aumenta la dosis de dicumarol para contrarrestar el efecto de inducción enzimática, el tratamiento anticoagulante podría resultar ineficaz.(5)

El incremento de la actividad enzimática microsómica por administración simultánea de otro agente puede producir un refuerzo del efecto farmacológico. incluso llegar a provocar efectos tóxicos. Por ejemplo el insecticida malatión es un compuesto inactivo; su toxicidad, tanto en insectos como en el hombre, es debida a que en el organismo el insecticida se transforma en malaoxón, metabolito activo. (5)

La inducción enzimática presenta también algunas aplicaciones útiles. Una de éstas es la estimulación del sistema de síntesis de glucurónidos en el recién nacido por medio del fenobarbital. Algunos recién nacidos padecen una enfermedad llamada ictericia congénita no hemolítica en la que la cantidad de bilirubina circulante es excesivamente alta. Si se administra a estos recién nacidos ictericos pequeñas dosis de fenobarbital la concentración plasmática de bilirubina baja y la ictericia desaparece. (5)

INHIBICION ENZIMATICA:

Cualquier agente que interfiera en la llegada del sustrato a los puntos activos de fijación disminuirá también el ritmo metabólico, aún en presencia de una concentración normal de enzima. Una disminución del ritmo metabólico de un sustrato dado se denomina inhibición competitiva, cuando el agente interfiere es:

- Un compuesto que es por sí mismo sustrato de la enzima o,
- Un compuesto que no experimenta modificación catalítica, pero, que, gracias a su afinidad estructural con el sustrato, se combina de forma reversible con los puntos activos de la enzima, como ocurre en la metacolina inhibidor de la acetilcolina, la anfetamina inhibe el metabolismo de la tiramina. (5)

La inhibición competitiva puede ser vencida por una cantidad suficientemente elevada del sustrato. (5)

También puede provocar inhibición metabólica un agente que, sin ser estructuralmente afín al sustrato, pueda combinarse con la enzima de manera

tal que la formación del complejo enzima-sustrato queda suprimida. Esto se denomina inhibición no competitiva, como en el caso de los metales pesados. (5)

La inhibición no competitiva puede ser reversible o irreversible; lo importante es que la concentración del sustrato no tiene efecto sobre la reversibilidad de la inhibición o su cuantía. (5)

Aparte de que disminuye el ritmo de biotransformación de los fármacos y prolonga su acción, (el cloranfenicol, por inhibición enzimática, disminuye la biotransformación de los anticoagulantes orales y aumenta el efecto anticoagulante), la inhibición enzimática tiene importancia farmacológica por otras razones. En determinados trastornos patológicos, la inhibición de ciertos procesos metabólicos normales parece ser beneficiosa. (5)

La neostigmina inhibe la acetilcolinesterasa y disminuye la biotransformación de la acetilcolina, originando un efecto colinérgico aumentado.

6. FACTORES QUE PUEDEN INFLUENCIAR LA BIOTRANSFORMACIÓN

Se ha informado que hay mayor susceptibilidad de actividad farmacológica o tóxica de los fármacos en personas muy jóvenes o de edad avanzada. Aun cuando esto puede reflejar que existen diferencias de absorción, distribución y eliminación, no es posible descartar diferencias en el metabolismo de los fármacos.

Las variaciones dependientes del sexo con respecto al metabolismo han sido bien demostradas en ratas, pero no en otros roedores. Las ratas macho adultas jóvenes metabolizan los fármacos con mucha mayor rapidez que las ratas hembra maduras o las ratas macho prepúberes. Estas diferencias en el metabolismo de los medicamentos se han relacionado con las hormonas androgénicas. (6)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
7ª. Edición Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. W.C. Bowman. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas.
Aplicaciones Clínicas. 2ª. Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984.
3. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12ª. Ed. Editorial Médica Panamericana.
México D.F. 1990.
4. Levine, R. FARMACOLOGIA, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982
5. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina
1980
6. Katzung, FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA, 5ª. Edición, Ed. El Manual
Moderno, 1994.

UNIDAD VII

EXCRECION

OBJETIVO: Explicar la influencia de la excreción sobre la desaparición del medicamento en el organismo, la duración de la actividad farmacológica y los intervalos entre las dosis.

1. ELIMINACION COMO SUMA DE LA BIOTRANSFORMACION Y LA EXCRECION

Los procesos de absorción y distribución determinan no solo la manera como los fármacos llegan a su punto de acción, sino también la rapidez con que llegan. Es decir, la rapidez de iniciación del efecto farmacológico. Si los fármacos que penetran en el organismo no fuesen afectados por ningún otro proceso sus acciones continuarían indefinidamente. (1,2)

La interacción entre los fármacos y el cuerpo no queda limitada a los cambios que aquellos provocan en el organismo viviente, el cuerpo actúa también sobre los fármacos; Los mismos procesos que el organismo utiliza normalmente para eliminar los productos de desecho resultantes de su crecimiento y manutención, o para poner término a la actividad de compuestos químicos que ha sintetizado, por ejemplo, hormonas, ponen término asimismo a las acciones de los fármacos introducidos en el organismo; Los procesos de excreción y biotransformación, y a

menor grado. de redistribución hística concluyen las acciones de los fármacos eliminándolos de su punto de acción.(1)

Como se ha expresado anteriormente la eliminación de las drogas puede realizarse por biotransformación o excreción, debiendo tenerse en cuenta que las drogas sufren ambos procesos ya sea al mismo tiempo o en forma sucesiva. Por excreción se entiende el pasaje de las drogas de las células a la circulación y de ésta hacia el exterior del organismo o a conductos en comunicación con el exterior, como son las vías urinarias.

Los principales órganos de excreción son denominados vías de excreción o emuntorios y son: El riñón (más importante), el pulmón para cierto tipo de fármacos y el tubo digestivo incluida la excreción biliar. (2,3)

La biotransformación o metabolismo, es el proceso mediante el cual ciertas reacciones químicas llevadas a cabo por el organismo convierten un fármaco en un compuesto distinto del administrado anteriormente (metabolito). (2)

La redistribución hística, como su nombre lo indica consiste en la transferencia de un fármaco desde los tejidos en que causa efecto a los tejidos no relacionados con la respuesta farmacológica característica. La combinación de los ritmos con que tiene lugar estos procesos determina la duración de la acción de un fármaco.

La excreción comporta el traslado de un fármaco desde los tejidos a la circulación y de la circulación a aquellos órganos y tejidos que separan los medios

internos y externos. Por tanto para entender el proceso tenemos que volver a considerar los principios que gobiernan el paso de materiales a través de barreras biológicas, en términos de algunas estructuras anatómicas adicionales. (1, 3, 4)

El principal órgano de excreción de sustancias gaseosas es el pulmón y los agentes que permanecen en el organismo en forma gaseosa son eliminados casi exclusivamente por esta vía.(1)

Casi todos los fármacos son electrolitos de bases débiles que están en solución en sus formas ionizada o no ionizada. Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. En cambio las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica por su escasa liposolubilidad. La absorción denota la rapidez con que un fármaco sale de su sitio de administración y el grado en que lo hace.(1)

Biodisponibilidad es el grado en el que el fármaco llega a su sitio de acción o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio.

Los medicamentos se eliminan del organismo ya sea sin alteración o en forma de metabolitos, los órganos de excreción excluyendo los pulmones eliminan con mayor eficacia compuestos polares que sustancias de gran liposolubilidad, los riñones son los órganos más importantes para la eliminación de fármacos y sus metabolitos. La excreción de medicamentos por la leche materna es muy

importante porque son fuente potencial de efectos farmacológicos indeseables en el lactante que se alimenta.(1,3)

La excreción pulmonar es importante para la eliminación de gases y vapores anestésicos.(1,3)

2. VIDA MEDIA BIOLÓGICA ABSOLUTA.

Tiempo en el que por excreción y biotransformación desaparece la mitad de la dosis que ingresó al organismo.

Es el tiempo que tarda la cantidad de droga en el cuerpo en reducirse a la mitad. (1-3)

3. HEMICRESIS.

Vida media biológica operacional optima, tiempo en el que decae la concentración sanguínea máxima. (1)

Se puede determinar fácilmente y utilizarse para decidir la dosis a emplear. Aunque en ciertas ocasiones las concentraciones plasmáticas de la droga tienden a tener una declinación de tipo multiexponencial y así se pueden calcular dos o más términos de vida media. La depuración o clearance mide la capacidad del organismo para eliminar una droga, pero los órganos de eliminación sólo pueden excretar drogas de la sangre o el plasma con los que están en contacto directo.(1)

La vida media es un buen indicador del tipo necesario para alcanzar el estado de equilibrio después de iniciar un régimen terapéutico, el tiempo necesario para la remoción del organismo de una droga y un medio para calcular los intervalos apropiados entre la dosis.

La vida media es el tiempo que necesita la concentración plasmática (vida media operacional óptima o hemicresis) o la cantidad del fármaco en el cuerpo (vida media absoluta) para disminuir a la mitad esta, se puede calcular fácilmente y utilizarse para tomar decisiones en cuanto a la dosificación de un medicamento.(2)

La vida media quizá sea un índice poco fidedigno de eliminación del medicamento pero señala adecuadamente el tiempo necesario para llegar a un estado de equilibrio dinámico después de iniciar el régimen de dosificación así como el tiempo necesario para que el fármaco sea eliminado del cuerpo.(1)

4. EXCRECION DE FARMACOS

4.1 VIA RENAL

El volumen y la composición de los líquidos corporales se mantienen notablemente estables, a pesar de las fluctuaciones producidas por la ingestión de agua, alimentos y otros materiales, y por las numerosas sustancias producidas por el propio organismo. Para mantener estas condiciones relativamente constantes (homeostasis), el cuerpo tiene que desembarazarse de los materiales que no pueda utilizar o que hayan en exceso, y al mismo tiempo ha de conservar las sustancias fundamentales para su existencia y salud. En tal relación de la

homeostasis, el riñón desempeña un papel muy importante y estratégico; como órgano relevante del sistema excretorio, está encargado de la eliminación de la mayor parte de sustancias no volátiles, hidrosolubles, producidas o adquiridas por el cuerpo y que no son de utilidad para este; pero el riñón ha de llevar acabo simultáneamente su función excretora y varias otras funciones:

4.1.a) Mantener constante el volumen de sangre circulante y regular el contenido de líquidos del cuerpo como un todo.

4.1.b) Regular la presión osmótica de sangre y tejidos.

4.1.c) Ajustar las concentraciones relativas y absolutas de los constituyentes normales del plasma.(1, 4)

Para realizar todas estas funciones simultáneamente, el riñón no puede ser simplemente una unidad de eliminación de residuos. Ha de ser, y es, un órgano con selectividad funcional, capaz de ejercer su control de forma individual y de acuerdo con las necesidades sobre cada una de las numerosas sustancias que la sangre le aporta. Por consiguiente, los riñones, como químicos supremos del medio interno, consiguen regular y mantener constante el volumen y la composición de los líquidos corporales. (2,3)

De la fisiología renal ha de señalarse que por el glomérulo renal filtran todas las sustancias del plasma sanguíneo menos las proteínas, y que a nivel de los túbulos renales se producen los procesos de transporte pasivo y activo que llevan

a la formación de la orina. Así casi toda el agua filtrada cruza la pared de los túbulos y vuelve al plasma por lo que resulta una orina concentrada.

Algunas sustancias son devueltas al plasma sanguíneo, se reabsorben por simple difusión pasiva como la urea, mientras que otras requieren de un transporte activo que puede realizarse desde la luz tubular al plasma (reabsorción), o del plasma a dicha luz (secreción). La mejor medida de la excreción renal de una sustancia es la denominada depuración o Clearance plasmático de dicha sustancia. (3)

Mecanismo de la excreción renal de las drogas

4.1.1 Filtración glomerular.

El glomérulo representa una membrana capilar en donde se produce un proceso pasivo o filtración, por el que pasan todas las sustancias de bajo peso molecular es decir prácticamente todas las drogas menos los coloides o sea las proteínas. La condición necesaria para que pasen es estar disueltas en el plasma sanguíneo y no ser gases, ya que estos últimos se eliminan por el pulmón.

Por lo que acaba de expresarse solo filtra por el glomérulo la fracción de las drogas que no esta combinada con las proteínas (fracción libre).(1,2)

4.1.2 Reabsorción tubular.

Los túbulos renales constituyen una membrana continua lipídica, en que se aplican los principios generales de transporte por membranas. Pasan entonces por simple difusión pasiva las sustancias liposolubles con mayor o menor sensibilidad

según su coeficiente de partición lípido-agua por lo tanto los compuestos de baja liposolubilidad y los electrolitos fuertes muy ionizados no son reabsorbidos (a no ser por transporte activo) por lo mismo que las formas ionizadas de los electrolitos débiles. (2)

En general la reabsorción de las drogas se realiza en el túbulo contorneado distal en que la orina ya está concentrada existiendo un gradiente de concentración entre el líquido glomerular y los vasos sanguíneos. (2)

Los ácidos y bases se reabsorben en su fracción no ionizada liposoluble y eso depende del pH de la orina (pH entre 4 y 6). (1)

4.1.3 Secreción tubular.

Este proceso es esencialmente de transporte activo y se realiza principalmente para sustancias ácidas y bases orgánicas fuertes que requieren sistemas enzimáticos y gasto energético para dicho transporte. Cuanto menos polares o sea más liposolubles son las sustancias, serán más difícilmente excretadas. Justamente la biotransformación de las drogas las hace más polares o sea, más liposolubles por lo que se excretan más fácilmente pues no son reabsorbidas en los túbulos renales. Por otra parte debe puntualizarse que como el agua es reabsorbida en los túbulos renales en proporción mayor que los medicamentos, la mayoría de ellos se concentran en la orina y su nivel es superior al de la sangre. La velocidad de excreción de las drogas es sumamente variante y depende de diversos factores.

- La concentración en el plasma sanguíneo es importante, pues controla no solo la filtración glomerular, sino también la secreción tubular. Cuanto mayor es el nivel plasmático de la droga más rápida es su excreción pero a medida que la concentración sanguínea cae, la velocidad de eliminación disminuye.
- El mecanismo de excreción renal también rige la velocidad de la misma. Así se ha podido calcular el tiempo de eliminación de la mitad de la cantidad de la droga existente, con el siguiente resultado.(1,3,4)
- Si solo es excretada por filtración glomerular, 70 minutos
- Si la droga se secreta por los túbulos dicho tiempo es de 7 minutos, lo que depende del flujo sanguíneo renal.
- En cambio si la droga filtrada por el glomérulo se reabsorbe en los túbulos, la velocidad se reduce en forma manifiesta y puede ser de 7 días.

Así como en el niño recién nacido los procesos de biotransformación no están desarrollados, también los mecanismos de excreción especialmente los de secreción tubular son inmaduros e ineficientes.(1,4)

Ya se ha hecho notar que la insuficiencia renal capaz de llevar a niveles tóxicos de drogas como el ion potasio, que se excreta esencialmente por el riñón además del potasio, es importante en el caso de antibióticos que sufren una escasa biotransformación y se eliminan sin metabolizarse en la orina, por ejemplo esto sucede en la estreptomina, gentomicina, canamicina, etc., antibióticos del grupo de los aminoglucósidos.(4)

Cualquier fármaco que se encuentre libre en plasma se filtra en el glomérulo junto con el resto de los componentes plasmáticos. Solo quedaran retenidos en el torrente circulatorio los fármacos fijados a proteínas o aquellas cuyas moléculas son excesivamente grandes. La resorción de fármacos a partir del filtrado glomerular esta regida por las conocidas leyes del biotransporte ya que el revestimiento epitelial de los túbulos renales es semejante a cualquier otra barrera epitelial. La conservación y eliminación de agua en el proceso normal de elaboración de la orina crea gradientes de concentración que favorecen la salida de solutos de la orina tubular. Por consiguiente los fármacos retomarán a la circulación por difusión pasiva de acuerdo con su coeficiente de partición lípido-agua, su grado de ionización y su tamaño molecular.(1-3)

Cuando el filtrado glomerular llega al túbulo proximal, su pH es el mismo que el del plasma. No obstante, el pH de la orina puede variar. La hiperacidez de la orina tubular afecta profundamente el ritmo de resorción de los electrolitos débiles. Las formas no ionizadas de los electrolitos débiles al ser más liposolubles, pueden volver rápidamente a la circulación, mientras que las formas ionizadas quedan atrapadas en la orina tubular y son excretadas.(1)

Tanto el ion salicilato como el ácido salicílico son filtrados en el glomérulo. La posterior resorción de agua origina un gradiente de concentración entre la incipiente orina y el plasma y algo de ácido salicílico vuelve a la sangre por difusión. La acidificación de la orina reduce la ionización del ácido salicílico, un aumento en la concentración de (H^+) desplaza el equilibrio hacia el lado del ácido

salicílico no disociado, incrementado así la proporción de la forma no ionizada, que es la más liposoluble. Así se establece un mayor gradiente de concentración de la forma no disociada, lo cual favorece la resorción, en consecuencia, disminuye la excreción de ácido salicílico.

Recíprocamente, la alcalinización de la orina favorece la excreción urinaria de dicho ácido. Estos efectos del pH sobre la excreción de fármacos encuentran aplicación práctica en el tratamiento de la intoxicación por ciertos ácidos débiles, como el fenobarbital. Se puede administrar bicarbonato sódico con objeto de producir una orina alcalina y acelerar la eliminación del fármaco. En el caso de las bases débiles una orina alcalina demora la excreción, mientras que una orina ácida la acelera.

4.2 Excreción pulmonar.

Los gases y sustitutos volátiles como los anestésicos generales: halotano, éter, óxido nítrico, así como el alcohol se eliminan desde el plasma sanguíneo al aire alveolar a través de la pared del alveolo pulmonar, esta se realiza de acuerdo con las leyes de los gases. La eliminación por vía pulmonar es sumamente rápida dado la extensa superficie de excreción. En ese sentido es importante el coeficiente de partición sangre-aire o coeficiente de Ostwald. Si dicho coeficiente es alto (mayor solubilidad en sangre) la droga será retenida más tiempo. En esta forma el coeficiente rige tanto la velocidad de producción de la anestesia general, como la velocidad de recuperación del paciente.(1,4)

En la orina alcalina se ionizan los fármacos no metabolizados de carácter ácido.

En la orina ácida se ionizan más los de carácter alcalino y anfetaminas y quinidinas.(1,4)

4.3 Excreción por leche materna.

Los fármacos no volátiles, hidrosolubles pueden salir del cuerpo por cualquiera de los medios descargados en su superficie externa. El sudor, las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales y la leche de madres lactantes son todos ellos ejemplos de líquidos en los que se puede excretar fármacos. La cantidad excretada por cualquiera de estas vías representa ordinariamente tan solo una pequeña fracción del valor total del fármaco eliminado del cuerpo. Pero en el caso de la leche, incluso una pequeña cantidad de fármaco puede ser de gran importancia para el lactante.(1,3,4)

Es importante no por las cantidades eliminadas sino por que los productos excretados son fuente potencial de efecto farmacológico indeseables para el lactante que se alimenta del seno materno.

Se necesita la acción de muchas hormonas para que se realice un desarrollo mamario completo. En general, los estrógenos son los principales causantes de la proliferación de los conductos mamarios y la progesterona del desarrollo de los lóbulos. Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina aumentan en forma regular hasta el término y bajo la influencia de esta hormona,

además de los valores altos de estrógenos y progesterona, se logra el desarrollo lóbuloaalveolar completo de las mamas.(2)

La oxitocina causa la contracción de las células mioepiteliales que recubren las paredes y los conductos, con la expulsión consecuente de la leche materna a través del pezón. La liberación refleja de la oxitocina se inicia al tocarse los pezones y areolas (reflejo de expulsión de la leche). La oxitocina no es esencial para la expulsión de leche en algunas especies, pero si lo es en el hombre.

4.4 Excreción digestiva.

Muchos metabolitos medicamentosos que se forman en el hígado son excretados en el tubo digestivo.(1,3)

Dichas sustancias pueden eliminarse por heces, pero con mayor frecuencia se reabsorben en la sangre para ser excretadas al final por la orina. Los aniones orgánicos y cationes orgánicos son transportados por la bilis mediante sistemas portadores semejantes a los que desplazan dichas sustancias a través del túbulo renal. Ninguno de ambos sistemas es selectivo de modo que los iones de carga similar pueden establecer competencia por el tipo de transporte. Los esteroides y sustancias similares son llevados a la bilis por un tercer sistema portador. La eficacia del hígado como órgano de excreción se ve limitada enormemente por la hidrólisis enzimática que éstos experimentan después de que la bilis se mezcla con el contenido del yeyuno-ileon y que el fármaco original se reabsorbe en el

intestino. De esta manera dichos compuestos pueden someterse a un ciclaje biliar extenso para ser excretados al final por los riñones.(4)

5. POSIBILIDAD DE RETORNO DEL MEDICAMENTO AL PLASMA EN LAS VIAS DE EXCRECION (REABSORCION).

La incidencia de intoxicación y envenenamiento por barbitúricos ha disminuido en grado notable en los últimos años sobre todo a consecuencia de la reducción del uso de estos fármacos como sedantes hipnóticos. La mayor parte de estos casos son resultado de un suicidio, pero algunos se deben a intoxicación accidental en niños o en sujetos que abusan de drogas. La dosis letal varía según muchos factores pero es probable que haya intoxicación grave cuando se ha ingerido una dosis de 10 veces lo normal.

El tratamiento óptimo de la intoxicación aguda se basa en medidas generales de sostén, solo rara vez se requiere hemodiálisis o hemoperfusión y los estimulantes del SNC incrementan mortalidad. La terapéutica actual es aplicable para la mayor parte de los casos de intoxicación por cualquier depresor del SNC.
(1)

Debe presentarse atención constante a la conservación de vías respiratorias permeables y a la ventilación adecuada del paciente, lo mismo que la prevención de neumonía, se administra oxígeno. Después de tomar las precauciones necesarias para evitar la aspiración del contenido gástrico se pensará en efectuar un lavado de estómago, si han pasado menos de 24 horas después de la ingestión, puesto que el barbitúrico puede reducir la motilidad gastrointestinal. Después del lavado, la administración de carbón activado y de un

catártico puede acortar la vida media de los agentes liposolubles como el fenobarbital. Si son satisfactorias las funciones renal y cardiaca, y el paciente se encuentra bien hidratado, la alcalinización de la orina acelera la excreción del aprobarbital y del fenobarbital. En caso de intoxicación aguda intensa por barbitúricos uno de los peligros más importantes para el paciente es el colapso circulatorio. (1)

6. SUSTANCIAS QUE PUEDEN INHIBIR EL TRANSPORTE ACTIVO TUBULAR DE IONES ORGANICOS.

El probenecid inhibe la secreción tubular de diversos fármacos como el metratoxato y el metabolito activo del clofibrato pero no hay indicación clínica alguna de que se administren simultáneamente con probenecid en todos los casos. Inhibe la secreción renal de glucorónidos de antiinflamatorios no esteroides como naproxeno, ketoprofeno e indometacina y de este modo aumenta las concentraciones plasmáticas de los mismos.

En el caso de diversos ácidos orgánicos endógenos y exógenos cuya rapidez de excreción se mide con fines diagnósticos pueden obtenerse cifras desorientadoras si la persona recibe probenecid.(1,3)

BIBLIOGRAFIA

1. Levine, R FARMACOLOGIA Acciones y reacciones medicamentosas. 2a. Edición, Barcelona, Salvat, 1982
2. Litter, FARMACOLOGIA GENERAL. Buenos Aires Argentina, El Ateneo, 1980
3. Rodriguez ET. AL FARMACOLOGIA, Acciones y reacciones medicamentosas. México, UNAM. 1990
- 4 Goodman-Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA 9a. Ed. México, Mc Graw Hill Interamericana 1996

UNIDAD VIII

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS (FARMACODINAMIA)

OBJETIVO: Describir los mecanismos generales de la acción de los medicamentos

1. MECANISMOS DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS

1.1) La acción básicamente depende de la complementaridad estructural que existe entre el fármaco y una macromolécula del sistema biológico (receptor) (adrenalina + receptor adrenérgico (acetilcolina + receptor colinérgico).(1)

1.2)La acción no necesariamente depende de la complementaridad estructural que existe entre el medicamento y macromoléculas del sistema biológico (anestésicos generales). La actividad biológica se correlaciona con su actividad térmica (principio de Ferguson) y el índice es la concentración de la saturación de la biofase. La acción y el correspondiente efecto de estos fármacos como los anestésicos generales, dependen esencialmente de sus propiedades fisicoquímicas. (2)

Una vez que se identifica el sitio de acción de un fármaco (intracelular, extracelular o en la superficie de la célula), sigue el mecanismo de acción que se define como el o los medios por los cuales la presencia del fármaco produce una alteración de la función en el punto y es donde inicia una serie de acontecimientos.

(1)

De acuerdo con la teoría de los receptores sobre la acción de los fármacos, este debe producir un efecto biológico para lo cual debe fijarse al elemento macromolecular del punto de acción. Para ello debe existir un cierto tipo de fuerza que lo atraiga y mantenga con el receptor el tiempo necesario para iniciar una serie de acontecimientos que conducen al efecto. (1)

Estas fuerzas son los enlaces químicos, como el enlace iónico, enlace covalente, enlace de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals.

La mayor parte de los fármacos presentan una acción selectiva, combinándose con ciertos receptores y estos muestran especificidad combinándose con ciertos agentes, la fijación de la mayoría de los fármacos a receptores es irreversible.(1)

La formación de uno o dos enlaces iónicos puede ser suficiente para iniciar las combinaciones fármaco-receptor, aunque estas fuerzas serían suficientes para mantener la molécula de un fármaco combinada durante el tiempo necesario para producir la secuencia acción-efecto.(1)

En la acetilcolina el grupo nitrogenado tiene una fuerte carga positiva, que adquiere cuando dona al carbono un par electrónico no compartido para formar un enlace covalente coordinado, se cree que en la acetilcolina la carga positiva del nitrógeno cuaternario queda unida por un enlace iónico a un grupo del receptor cargado positivamente. Esta atracción electrostática podría ser suficiente para acercar la acetilcolina al receptor. (1)

Los germicidas tienen un mecanismo de acción inespecífico y por ende sin receptor, los detergentes, el alcohol, los agentes oxidantes y los derivados fenólicos actúan por destrucción irreversible de la integridad de la célula viva.

En los medicamentos que afectan el pH se encuentran los antiácidos gástricos que son sustancias químicas que al ser ingeridas reaccionan in situ con el ácido clorhídrico del estómago disminuyendo la acidez y aumentando el pH. La actividad de estos depende de la capacidad total de combinación con ácido que tenga el compuesto y la duración de su permanencia en el estómago. Cuanto más sube el pH más velozmente se vacía el estómago, los antiácidos penetran en el intestino junto con el resto del contenido gástrico.

Se clasifican en sistémicos (forman compuestos que disuelven en las secreciones gástricas e intestinal, los productos formados son absorbidos rápidamente), y los no sistémicos (agentes por reacción con el HCl forman compuestos relativamente insolubles, estos no se absorben y su efecto es casi nulo por lo mismo). (2,4)

También afectan el pH los purgantes salinos, que son agentes de administración que favorecen la evacuación del intestino, el purgante produce una evacuación más líquida y se debe a un aumento del peristaltismo intestinal, los purgantes a dosis bajas producen un efecto laxante. Los purgantes están indicados en caso de intoxicación por algún fármaco o algún alimento, y se emplean para expulsar del tubo gastrointestinal la sustancia dañina. Se usa

también para vaciar el tubo gastrointestinal antes de una exploración radiológica.

(2)

Farmacodinamia se define como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Buscando definir las interacciones físicas y químicas entre el medicamento y la célula blanco e identificar la sucesión o secuela completa y amplitud de las acciones de cada agente. (3)

Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo (receptor): dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción del fármaco. (2)

El término receptor fue acuñado para denotar el componente del organismo, con el cual se supone interactúa el agente químico. La afirmación de que el receptor de un fármaco puede ser cualquier componente macromolecular funcional del organismo, ha tenido varias consecuencias importantes, ya que consiste en el medicamento capaz de modificar la velocidad con la que ocurre cualquier función corporal y otra que no genere efectos sino funciones. (1)

Las proteínas constituyen los más importantes de receptores de fármacos, también pueden aprovecharse propiedades de unión específicas de otros

constituyentes celulares, en ese terreno los ácidos nucleicos son receptores importantes de medicamentos. (1)

Un grupo particularmente importante de receptores de fármacos son las proteínas que normalmente actúan como receptores ligando reguladores endógenos. Muchos medicamentos actúan en dichos receptores fisiológicos y a menudo son particularmente selectivos porque los receptores mencionados están especializados para identificar o reconocer y reaccionar a moléculas especiales de señalización con gran selectividad.

Afinidad- capacidad de un fármaco de unirse a su receptor.(1)

Eficacia- Capacidad de un fármaco de ocupar y activar su receptor.

Actividad intrínseca eficacia- capacidad para ocupar y activar un receptor como consecuencia generara un efecto(1)

Agonista- fármaco que tiene actividad intrínseca (eficacia) (1)

Antagonista- fármaco que tiene la afinidad pero carece de eficacia (1)

La clasificación de los fármacos tiene agentes que son parcialmente eficaces como agonistas, reciben el nombre de agonistas parciales y los que estabilizan al receptor y lo protegen de cambios conformacionales se denominan antagonistas negativos.(2)

La unión de los fármacos con los receptores comprende todos los tipos conocidos de interacciones. (1)

La afinidad de un medicamento con su receptor y el grado de actividad intrínseca que posee depende de su estructura química y está relación a menudo

es muy precisa. Las modificaciones relativamente menores en la molécula de los medicamentos pueden producir grandes cambios en las propiedades farmacológicas. El sitio y el grado de acción de un medicamento dependen de la localización y capacidad funcional de los receptores específicos con los que debe interactuar y de la concentración o cantidad del fármaco que se presenta al receptor. De este modo la localización selectiva de la acción de los medicamentos a dentro del cuerpo humano no depende obligadamente de la distribución selectiva del fármaco.(1)

El término receptor se ha aplicado en forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos. (4)

Entre los receptores más importantes de medicamentos están las proteínas celulares cuya función normal es servir de receptores de ligandos endógenos corrientes, en particular hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores y autacoides. La función de los receptores fisiológicos consiste en unión al ligando apropiado y a la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula blanco. (4)

Los efectos reguladores de un receptor pueden ejercerse en forma directa en sus objetivos celulares, es decir, la proteína o proteínas efectoras pueden ser transmitidas a blancos celulares por moléculas intermediarias que son los transductores. Se conoce como sistema de receptor efector o vía de transducción de señales al conjunto receptor, su blanco o sitio celular y cualesquiera moléculas

intermediarias. Los receptores también actúan como integradores de información extracelular, porque coordinan señales múltiples ligandos, tanto entre sí como en las actividades metabólicas de la célula. Esta función utiliza unos cuantos mecanismos bioquímicos para ejercer sus funciones reguladoras y que incluso estas escasas vías pueden tener elementos en común. (1)

La naturaleza catalítica de los receptores resulta evidente cuando uno de estos es en sí una enzima pero formalmente todos los receptores fisiológicos conocidos son catalizadores. (1)

2. EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS.

El efecto es el resultado de la acción del medicamento.

Los receptores de medicamentos se han clasificado conforme al efecto y a la potencia relativa de agonistas y antagonistas selectivos. Por ejemplo los efectos de la acetilcolina que son remedados por el alcaloide muscarina y son antagonizados de manera selectiva por atropina reciben el nombre de muscarínicos. Otros efectos de la acetilcolina que son simulados por la nicotina y que son antagonizados fácilmente por la atropina pero que de manera selectiva son bloqueados por otros agentes como la tubocuralina han recibido el nombre de nicotínicos, por extensión se dice que estos dos tipos de efectos colinérgicos son mediados por receptores muscarínicos o nicotínicos. (1)

3. MEDICAMENTOS QUE ALTERAN EL pH.

3.1 Antiácidos: su función consiste en neutralizar al HCl secretado por los jugos de la pared gástrica. Todos los antiácidos son similares en su capacidad de neutralizar el ácido. El limitante de tiempo refleja que algunas formulaciones pueden reaccionar más lentas que otras, estos antiácidos son diferentes en su composición y sus capacidades neutralizantes. los que contienen aluminio, calcio o magnesio se absorben menos que los que contienen NaHCO_3 . Los antiácidos insolubles que no han reaccionado pasan por los intestinos y se eliminan en las heces y cuando han reaccionado se absorben algunos de los caminos.(1,2)

3.2 Laxantes salinos y osmóticos: actúan al ejercer presión osmótica para la retención de agua en el colon. La dosis ordinaria de sulfato de magnesio es de 10 a 15g y se utilizan sales de fosfato. Los laxantes salinos producen su efecto con una latencia de 6-8 horas en la dosis y es más eficaz en el estómago vacío, resultan útiles para vaciar el intestino antes de procedimientos quirúrgicos, radiográficos y ayudan a la eliminación de parásitos intestinales. Los laxantes osmóticos no se absorben y son resistentes a la digestión en el intestino delgado, solo se absorben en parte.(2)

4. RELACION COMPLEJA ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DIVERSOS EN GRUPOS DE ANALOGOS Y HETEROLOGOS.

4.1 Fármacos con estructura química similar que:

Actúan sobre los mismos sitios produciendo:

4.1.1 El mismo efecto: acetilcolina y metacolina

Carecen por completo de aplicaciones terapéuticas por lo difuso de su acción y su hidrólisis rápida. Se emplean como estimulantes del músculo liso del tubo digestivo y en particular de la vejiga. (1)

4.1.2 Efectos opuestos: acetilcolina y atropina

La atropina y la acetilcolina tienen efectos opuestos compiten por un sitio común de fijación sobre el receptor muscarínico. El sitio de fijación para la atropina y la acetilcolina es una hendidura que se cree forma diversas espirales transmembrana del receptor. Como el antagonismo producido por la atropina es competitivo se puede superar si se incrementa en cantidades suficientes la concentración de acetilcolina a nivel de los sitios de los receptores muscarínicos tanto de las glándulas exocrinas como del músculo liso y cardíaco.(1)

Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben las reacciones a la estimulación nerviosa colinérgica posganglionar con menor facilidad que las reacciones a los colinésteres inyectados. (1)

Actúan sobre sitios diferentes produciendo un efecto diferente.

Testosterona: la concentración de esta empieza a aumentar en embriones masculinos alrededor de la octava semana de desarrollo y declina antes del nacimiento. Se incrementa posteriormente en el periodo neonatal y después disminuye hasta cifras prepuberales durante el primer año de edad. En el momento de la pubertad masculina la hipófisis empieza a secretar cantidades aumentadas de gonadotropinas, hormona luteinizante y hormona estimulante del foliculo, conforme progresa la pubertad sobreviene secreción pulsátil de gonadotropinas durante el sueño, el hipotálamo y la hipófisis se hacen menos sensibles a la inhibición por retroalimentación por hormonas sexuales durante la pubertad. (1,2)

Progesterona: es importante en la preparación para la implementación y los cambios que tienen lugar en el útero en el sitio de implantación. Si no ocurre el embarazo, el cuerpo amarillo sufre regresión por falta de secreción continua de hormona luteinizante, concentraciones de estrógenos y progesterona. (1)

4.2 fármacos con estructura química diferente que:

Actúan sobre el mismo sitio produciendo:

4.2.1 El mismo efecto: oxido nitroso y halotano.

Halotano. Las mezclas de halotano con aire u oxígeno no son inflamables ni explosivas, su solubilidad en el caucho puede retardar la inducción y la recuperación de la anestesia a causa de la captación y la descarga de

recuperación de la anestesia a causa de la captación y la descarga del anestésico desde los componentes de este material del circuito de anestesia. (2)

Oxido nitroso: es un gas incoloro sin olor, es el único gas inorgánico práctico para la anestesia clínica. Este gas es más pesado que el aire, no es inflamable. (2)

4.2.2. Efectos opuestos apomorfina y clorpromazina:

Apomorfina: estimula la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores. Su función es ser depresor de la función respiratoria, no debe utilizarse en casos de intoxicación por depresor del SNC o cuando la respiración es lenta y laboriosa. La depresión respiratoria se revierten por medio de un antagonista de los opioides. (2)

Clorpromazina: Se fija en gran parte a las proteínas o a las membranas y se acumulan en tejidos que contengan riego sanguíneo rico.

Tiene una actividad importante alfa- adrenérgica y bloquea los efectos presores, trastorna también la tolerancia a la glucosa y la liberación de insulina hasta un grado clínicamente apreciable en algunos pacientes. (2)

4.3 **Actúan sobre sitios diferentes produciendo:**

4.3.1 **El mismo efecto: captopril y clorotiazida**

Inhiben completamente la enzima convertidora de angiotensina. Se usan para tratar enfermedades cardiacas, hepáticas renales y en el edema causado por terapéutica con glucocorticoides.(3)

4.3.2 **Efectos opuestos: norepinefrina y acetilcolina**

Estos antagonistas se emplean para inhibir los efectos de la actividad del sistema nervioso parasimpático(3)

4.3.3 **Efectos diferentes: naproxeno y reserpina**

Naproxeno: se liga a las proteínas del plasma después del consumo de dosis terapéuticas normales, el medicamento cruza la placenta y aparece en la leche materna.

Reserpina: es un alcaloide se usa en el tratamiento de hipertensión, interfiere en la función del sistema nervioso simpático en seres humanos, reduce el gasto cardiaco como la resistencia vascular periférica.

Hay decremento de la frecuencia cardiaca y de la secreción de renina, se observa retención de sal y agua.(1)

5. CONCEPTOS:

5.1 Hipersusceptibilidad e hiposusceptibilidad- respuesta atípica, cuantitativamente diferentes a las deseadas (normo susceptibilidad) con probable base genética y ajenas a mecanismos de tipo inmunológico. (1)

5.2 Sinergismo- interacción entre dos o más medicamentos, con la misma actividad farmacológica, que induce una respuesta igual a la suma de sus respuestas aisladas o mayor que la suma de sus respuestas aisladas. (1)

5.3 Tolerancia- disminución lenta y paulatina del efecto farmacológico de un medicamento sin variar ni la dosis ni el intervalo de administración (tolerancia aguda) (1)

5.4 Receptor- Macromolécula del sistema biológico con capacidad para interactuar con fármacos específicos. (1)

5.5 Sensibilización (alergia)- Fenómeno ocasionado por la capacidad alérgica de un medicamento (penicilina) que se caracteriza por una respuesta atípica cualitativamente diferente a la deseada, con un mecanismo de tipo inmunológico.(1)

BIBLIOGRAFIA

1. Levine, R, FARMACOLOGIA, 2ª . edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982
2. Litter, FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina 1980
3. Goodman-Gilman, BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, 9ª. Edición, Ed. Mc Graw Hill Interamericana 1996
4. Goth., FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Ed. Medica Panamericana, México 1990

UNIDAD IX

FARMACOLOGIA PRECLINICA

OBJETIVO: Explicar los criterios generales, de aceptación o rechazo, para que un fármaco pueda ser experimentado en el hombre, según los resultados obtenidos en los ensayos de investigación Farmacología Preclínica en animales de laboratorio.

1.OBJETIVOS DEL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS.

La mayor parte de los fármacos nuevos derivan de los productos de laboratorio de síntesis química, el descubrimiento de su actividad farmacológica se hace mediante procesos selectivos, el cual puede consistir en una serie de procedimientos experimentales encaminados a determinar el perfil farmacológico total del nuevo compuesto químico.

(1)

Las primeras pruebas de un compuesto en animales forman parte del examen selectivo inicial, destinado a determinar si el compuesto posee alguna actividad biológica que sea interesante desde el punto de vista farmacológico. Para el estudio general se administran diversas dosis del compuesto estudiado a un número reducido de ratas, en esta fase la observación cuidadosa tal vez descubra una actividad poco común y observarse indicios de tipos de actividad farmacológica que valga la pena investigar profundamente.(1)

El examen selectivo puede ir dirigido desde una enfermedad o a un órgano, en tales casos, se utiliza un fármaco potencial en preparaciones experimentales proyectadas para revelar cambios en ciertos estados o funciones fisiológicos. (2)

Los procedimientos selectivos in vitro utilizando órganos o tejidos aislados, sirven para detectar un efecto sobre alguna función bioquímica o fisiológica. (3)

Una vez que se pasó por la prueba, que es un estudio cualitativo de su utilidad potencial, el fármaco ha de someterse a determinaciones cuantitativas de su potencia y de su toxicidad y a lo cual se le denomina bioensayo porque es un procedimiento cuantitativo empleado para determinar la relación que existe entre dosis administrada y magnitud de respuesta; cuyo objetivo es ante todo determinar la relación que existe entre las dosis que producen un efecto deseado y las que provocan un efecto indeseable o tóxico. (4)

Cuando las pruebas selectivas generales o específicas, seguidas de comprobaciones confirmadas demuestran que un compuesto produce un efecto que sugiere que tenemos un fármaco útil en potencia, éste es sometido a estudios detallados, completos y paso a paso in vivo en animales, esto es para obtener datos sobre la eficacia y seguridad del fármaco que basten para demostrar que se pueden iniciar las pruebas en seres humanos sin correr riesgos inaceptables.

(1)

Después se llevan a cabo estudios para determinar la eficacia del fármaco en diversas especies animales, estos estudios se encuentran sobre la actividad farmacológica del compuesto también se realizan experimentos para determinar sus efectos sobre diversos sistemas orgánicos, un efecto adverso en cualquier sistema y puede descalificar el compuesto como un futuro agente terapéutico. (1)

Al principio los estudios preclínicos van dirigidos a definir la seguridad del fármaco, con el fin de determinar sus toxicidades aguda, subaguda y crónica en diversas especies animales, la medida habitual de toxicidad aguda es la dosis letal media. (1)

A lo largo de esta fase preclínica se hace hincapié en los estudios de toxicidad, puesto que hay que demostrar por medio de una evidencia científica, que el fármaco estudiado ofrece garantías de seguridad para las pruebas en seres humanos en las condiciones propuestas para su uso. (1)

A pesar de que se admite que el efecto de un fármaco en los animales sólo tiene valor de predicción, se tiene que documentar mediante experimentación animal a base racional de su proyectado uso en seres humanos. Es por eso que la fase preclínica incluye también experimentos destinados a definir el espectro total de propiedades farmacológicas que posee el agente, así como su absorción, distribución, biotransformación y excreción. (Farmacocinética integral) (1,2)

Una actitud razonable hacia los nuevos fármacos, se resume en el proverbio que recomienda al médico "no ser el primero en aceptar lo nuevo, ni el último en desechar lo viejo". Solamente una fracción pequeña de nuevos fármacos constituye progresos importantes en la terapéutica. La información limitada respecto a toxicidad y eficacia en el momento de la distribución comercial ha sido destacada y esta situación ha sido válida en comparación con antiguos fármacos dentro de la misma clase terapéutica.

No obstante los importantes acumulados en la terapéutica en los últimos 50 años realzan la obligación del médico de mantenerse actualizado respecto a los progresos valiosos en la farmacoterapia.(3)

1.1) Justificados. El desarrollo de medicamentos para enfermedades para las cuales no existe terapéutica alguna y que sólo existen medicamentos paliativos, por lo tanto es muy importante el desarrollo de medicamentos y agotar todas las posibilidades para encontrar una terapéutica. (1)

-Utilidad en el tratamiento de enfermedades para las que no existen medicamentos eficaces (SIDA)(1)

-Obtención de otros medicamentos más eficaces o más seguros o más baratos que los existentes.(1)

1.2) Injustificados: aumentar las ganancias con productos similares a los existentes sin mejorar la eficacia ni la seguridad.(3)

2.CERNIMIENTO. Conjunto de estudios preclínicos preliminares en animales de laboratorio, para determinar si una sustancia posee o no los efectos deseados en ciertos sistemas biológicos.(1)

3. CONCEPTOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

3.1) Fármaco natural: los fármacos de antigua tradición se siguen obteniendo principalmente de productos naturales, los modernos fármacos de origen vegetal y animal, de origen natural tales como la morfina y los digitálicos u otros más recientes como antibióticos y hormonas, continúan integrando una fracción importante del volumen anual de ventas de fármacos. (1)

3.2) Fármaco sintético. La mayor parte de los fármacos nuevos derivan de los productos de laboratorio de síntesis química el descubrimiento de su actividad farmacológica potencial se hace también mediante procesos selectivos. (1)

3.3) Toxicología aguda (dosis letal 50). Los estudios preclínicos van encaminados a definir la seguridad del fármaco. Con tal fin se determinan sus toxicidades agudas, subagudas y crónicas en diversas especies animales. La medida habitual de toxicidad aguda es la dosis letal media (CL50). Se suele determinar administrando a diversos grupos de animales dosis únicas, algunas de las cuales son letales, se anotan también los síntomas tóxicos que muestran los animales y el momento en que aparecen tales síntomas. La toxicidad aguda se suele determinar por más de una vía de administración, y se utiliza por lo menos tres especies de animales de las cuales una no será un roedor. (1)

3.4) Toxicología subaguda. Los estudios de toxicidad subaguda hay que llevarlos a cabo en dos especies de animales por lo menos una de las cuales no será un roedor. El tratamiento suele durar de 4 a 13 semanas. Se emplean por lo menos

tres niveles de dosis en cada especie, desde dosis cercanas a la dosis terapéutica hasta un nivel lo bastante alto para provocar síntomas inconfundibles de toxicidad.(1)

3.5) Bioensayo. Es el procedimiento cuantitativo empleado para determinar la relación que existe entre dosis administrada y magnitud de respuesta, su objetivo es determinar la relación existente entre las dosis que producen un efecto deseado y las que provocan un efecto indeseado o tóxico. En el procedimiento inicial selectivo un bioensayo determina la potencia de un agente nuevo en comparación de un fármaco ya conocido. (1)

3.6) Perfil farmacológico general. En la táctica empírica, el proceso selectivo puede consistir en una serie de procedimientos experimentales encaminados a determinar el perfil farmacológico total del nuevo compuesto químico. Otras veces lo que se hace es someter grupos de compuestos químicamente afines a un corto número de pruebas experimentales, diseñadas para detectar un tipo de concreto de actividad.(1)

4. OBJETIVOS DE LA TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL EN FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA.

4.1) Observar los efectos tóxicos en diferentes especies animales (crónicos). Durante el periodo de observación se verifican análisis habituales de laboratorio, análisis de sangre, pruebas funcionales hepáticas y renales. Finalizando el estudio se sacrifica a los animales y se efectúan exámenes anatomopatológicos completos de los diversos órganos y tejidos. Los estudios de toxicidad crónica se han de realizar en tres especies por lo menos, de las cuales una suele ser un roedor. Dichos estudios duran un mínimo de 6 meses hasta dos años, según la duración del tratamiento que se pretende aplicar a los seres humanos en cuestión. Habitualmente se utilizan 3 niveles de dosis, desde una dosis no tóxica pero superior a la terapéutica, hasta un nivel lo suficiente alto para producir una respuesta tóxica tras la administración reiterada. En los estudios crónicos permiten realizar muchas observaciones correlacionadas que no resultan prácticas en los estudios a corto plazo. Resulta posible calibrar los efectos que tiene el fármaco sobre el consumo de alimentos, el peso corporal y el crecimiento. Se realizan análisis habituales de laboratorio para evaluar la posibilidad de aparición de posibles efectos deletéreos que afectan diversas funciones del organismo. Periódicamente se sacrifican a algunos de los animales para someterlos a un examen postmortem macroscópico e histológico. (1)

4.2) Inferir y anticipar los posibles efectos tóxicos en el hombre.

4.3) Decidir si la sustancia es razonablemente segura para su experimentación farmacología clínica en el hombre. Mediante la experimentación especialmente diseñados se puede estudiar la actividad carcinogénica potencial. Utilizando ratas y ratones se realizan minuciosos experimentos de reproducción, con objeto de detectar cualquier alteración en el ciclo reproductivo, ya que pudieran presentarse posibles efectos teratógenos. En 1961 la catástrofe de la talidomida centró la atención sobre los efectos teratógenos y sobre la ineludible necesidad de evaluar los efectos especiales que puedan tener los fármacos sobre el feto humano; a partir de esta fecha las pruebas de teratogenicidad se convirtieron en parte importante y habitual de los estudios de toxicidad. En ocasiones estas comprobaciones especiales, así como los efectos de toxicidad a largo plazo se efectúan al mismo tiempo que las primeras pruebas en seres humanos. Esto se hace sobretodo con los fármacos que en la clínica humana se han de utilizar para tratamientos breves. Durante la fase preclínica de la investigación se hace hincapié en los estudios de toxicidad, ya que hay que demostrar mediante evidencia científica que el fármaco estudiado ofrece garantías de seguridad para las pruebas en los seres humanos en las condiciones propuestas para su uso. (1)

5. LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA EN ANIMALES DE LABORATORIO; SE DEBEN INTERPRETAR SOBRE LA BASE DE:

5.1. La eficacia y la seguridad de los animales.

5.2. La seriedad y contabilidad de los modelos experimentales empleados.

5.3. La posibilidad de uso clínico en el género humano.

5.4. La existencia o no de otros medicamentos con el mismo uso clínico posible. (1)

BIBLIOGRAFIA

1. Levine, R. FARMACOLOGIA: Acciones y reacciones medicamentosas. 2ª. Edición, Barcelona, Ed. Salvat 1982
2. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL. Buenos Aires Argentina, El Ateneo , 1980
3. Rodríguez ET. AL., FARMACOLOGIA, Acciones y reacciones medicamentosas. México, UNAM 1990
4. Goodman y Gilman, LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA , 9ª edición, M{México Mc Graw Hill , Interamericana 1996.

UNIDAD X

FARMACOLOGIA CLINICA

OBJETIVO: Interpretar los criterios que se emplean para valorar los resultados de los experimentos que se llevan al cabo para conocer la eficiencia y seguridad de los fármacos en el hombre.

1.FARMACOLOGIA CLINICA.

Las pruebas humanas iniciales de un agente terapéutico útil, deben efectuarse con extrema precaución por investigadores calificados y con estudios planificados. En E.U. la reglamentación federal de la introducción de fármacos en la práctica clínica es cosa de los últimos cuarenta años. La primera ley (1906) de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, se ocupa principalmente de las normas de pureza para fármacos ya comercializados.

Sin embargo en 1939 se podía comercializar un fármaco sin haber demostrado previamente su inocuidad en humanos en el uso que se le designaba. La ley de 1938 estableció, la obligación de todo fabricante que quiera comercializar un fármaco nuevo, de presentar la correspondiente solicitud a la FDA (Food Drug Administration) para que sea revisada y de ser aprobada por ella el fármaco se acepta para su comercialización.(1)

Hay ciertas condiciones con las cuales debe cumplir con los estudios clínicos de una manera apropiada.

Las instituciones en las que se realizan pruebas clínicas de fármacos estableciéndose procedimientos adicionales para salvaguardar los derechos y la seguridad de los sujetos humanos que participan en dichos estudios.

Todos los procedimientos derivan de la política del Department of Health, Education and Welfare (HEW), estipula que no se proporcionan ayudas económicas, ni se firmarán contratos para actividad alguna que involucre a seres humanos, a menos, que la solicitud de tal apoyo sea revisada y aprobada por un comité institucional apropiado.(3)

Las pruebas clínicas no se hacen con mujeres que puedan llegar a ser madres. Se pueden hacer siempre y cuando hayan cumplido con ciertos estudios de teratogenicidad en animales. Los estudios deben demostrar que la administración de dosis entre diez y veinte veces superiores a la dosis terapéutica no provoca efectos teratógenos ni tóxicos en el feto ni efectos adversos en la madre. (2,3)

El objetivo de todo experimento consiste en establecer la fiabilidad del resultado a base de descartar el error y disponer de un modelo comparativo, por eso se utilizan controles, lo que constituye un estudio adecuado de un fármaco nuevo y varía según la naturaleza del fármaco y el efecto farmacológico investigando; solo en raras ocasiones la eficacia de un fármaco nuevo no se puede evaluar más que por comparación con la de uno o más agentes aceptados que sirvan de patrones de referencia.(4)

Para disminuir la parcialidad del paciente o del investigador o de ambos, la mayoría de los estudios clínicos se llevan a cabo como estudios a ciegos simples y a doble ciegos, triple ciegos. (1)

El fármaco también se puede comparar con un placebo, (cuando los efectos de un fármaco guardan una correlación temporal con el acto de su administración y no pueden ser atribuidos a sus propiedades químicas) esto como ayuda para distinguir los efectos farmacológicos, de los que están correlacionados en el tiempo de la administración del fármaco.(5)

2. MOTIVOS QUE SE ARGUMENTAN PARA LLEVAR A CABO EXPERIMENTOS EN EL HOMBRE.

2.1. Ampliar el conocimiento de la terapéutica con medicamentos en el género humano sin daño del individuo, cuando los resultados sean indispensables para el desarrollo de la ciencia.

2.2. Necesidad de desarrollar medicamentos eficaces para el tratamiento de enfermedades que carecen de ellos.

2.3. Urgencia de obtener medicamentos eficaces o más seguros o más baratos que los ya existentes. La industria farmacéutica tiene una función esencial pues ha hecho contribuciones sobresalientes para la salud de la población, durante los últimos años muchos episodios de toxicidad por medicamentos han atraído la atención del público, el costo de los medicamentos es elevado, esto ha dado como

consecuencia la legislación sobre la industria farmacéutica sobre la profesión y sobre las agencias reguladoras para dar protección adicional contra los medicamentos tóxicos ineficaces y estimular la competencia en los precios (3)

3. POSTULADOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA EXPERIMENTACIÓN FARMACOLÓGICA EN LOS SERES HUMANOS.

Problemas éticos surgen siempre que el investigador sea un sujeto humano.

Debido a que la seguridad y salud pública están claramente implicadas ya que los médicos y fabricantes algunas veces han intervenido en prácticas dudosas.

2.1 Código de Nuremberg y declaración de Helsinki.

Antecedentes.

La declaración de Helsinki vino a reforzar y ampliar el código de Nuremberg, que surgió del proceso llevado a cabo contra las jerarquías nazis en la ciudad del mismo nombre. Allí se juzgó y condenó a médicos nazis que en aras de "la ciencia" cometieron atrocidades en sus investigaciones con seres humanos, especialmente judíos.

Fue adoptada por la Asociación Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, en 1964, y corregida en Tokio, Japón, en 1975, donde aprobaron recomendaciones que sirven para guiar a los médicos en las investigaciones clínicas. (6)

Declaración de Helsinki

Asociación Médica Mundial, Finlandia, 1964; enmendada en Japón, 1975; Italia, 1983; Hong Kong, 1989.

1. La investigación biomédica que involucra seres humanos debe sujetarse a los principios científicos generalmente aceptados y debería estar basada en experimentaciones adecuadas de laboratorios y animales, así como el conocimiento de la literatura científica.
2. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental que involucra seres humanos debería estar claramente formulado en un protocolo experimental, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración, comentario y guía.
3. La investigación biomédica que involucre seres humanos debe ser conducida solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente. La responsabilidad para los sujetos humanos debe siempre descansar sobre una persona médicamente calificada y no en el sujeto de experimentación aun cuando el sujeto haya dado su consentimiento.
4. La investigación biomédica que involucre seres humanos no puede ser legítimamente llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo esté en proporción a los riesgos inherentes al sujeto.
5. Todo proyecto de investigación biomédica que involucre seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa evaluación de riesgos predecibles en comparación con los posibles beneficios al sujeto a otros seres humanos. En los que concierne a los derechos del sujeto, éstos deben siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. Debe ser siempre respetado el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad. Deben tomarse todas las precauciones para respetar la privacidad y minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental y en la personalidad del sujeto.
7. Los médicos deben abstenerse de comprometerse en proyectos de investigación donde participen seres humanos, a menos de que los riesgos involucrados sean previsibles. Los médicos deben cesar cualquier investigación si los peligros encontrados sobrepasan los beneficios potenciales.
8. En la publicación de los resultados, el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos. Los reportes de experimentación que no estén de acuerdo con los principios estipulados en esta declaración no deben ser aceptados para publicación.
9. En cualquier experimento con seres humanos, cada sujeto potencial debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados, peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar. El individuo debe conocer la libertad que tiene para abstenerse o participar o reiterarse del mismo si así lo desea. El médico debe obtener el consentimiento informado, de preferencia por escrito.
10. Cuando se tenga el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser precavido si el sujeto está en una relación dependiente, ya que puede consentir bajo cohesión. En este caso, el consentimiento deberá ser obtenido por un médico que no participe en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación.

11. En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser obtenido del guardián legal de acuerdo con la legislación normal. En caso de que la incapacidad físico-mental impida obtener consentimiento informado o cuando el sujeto sea un menor, el permiso familiar responsable reemplaza al del sujeto de acuerdo con la legislación nacional.
12. El protocolo de investigación debe contener siempre las consideraciones éticas involucradas y debe contener los postulados de la presente declaración. (6)

4. REQUISITOS INDISPENSABLES PARA LLEVAR ACABO UN EXPERIMENTO.

-Protocolo detallado con diseño experimental adecuado y confiable obedeciendo durante todo el experimento.

-La realización del estudio dependerá de la opinión calificada de los expertos imparciales

Es indispensable la autorización de funcionarios oficiales y reglamentarios. (2)

5. DEFINICIÓN DE PLACEBO Y LA NATURALEZA DE LAS TECNICAS:

Placebo: sustancia que carece de efectos farmacológicos específicos, que puede dar lugar a una respuesta relacionada con la enfermedad del paciente. Se emplea para diseñar racionalmente la experimentación clínica. (2)

5.1 Efectos del placebo

El efecto neto de un fármaco, es la suma de sus efectos intrínsecos y de los efectos del placebo específicos que acompañan al intento terapéutico. Los efectos del placebo, a pesar de que se han identificado específicamente con la administración de una sustancia inerte a la que se han atribuido acciones propias de un medicamento, se producen por el consumo de cualquier fármaco activo o inerte.

Los efectos del placebo son las consecuencias de la relación médico – paciente, de la importancia del esfuerzo terapéutico para el paciente y el entorno psíquico que generan el ambiente terapéutico y el médico. Varía notablemente entre sujetos y también en momentos distintos. Los efectos del placebo suelen manifestarse por alteraciones en la estado de ánimo y otros efectos subjetivos y objetivos que están bajo el control del sistema autónomo o son voluntarios.(1)

Pueden ser favorables o desfavorables en relación con las metas terapéuticas. Si se aprovechan convenientemente suplementarán en grado sumo los efectos farmacológicos y pueden marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso de un tratamiento (1,2)

5.2 técnicas:

- Ciega: los voluntarios desconocen el fármaco que reciben.
- Doble ciega: los voluntarios y el personal médico desconocen la sustancia que se está experimentando.

-Triple ciega: los voluntarios y el personal médico y los evaluadores del experimento desconocen las sustancias involucradas en el estudio.

-Cruzadas: administración sucesiva de los elementos que intervienen en el estudio(placebo y fármacos en experimentación) a dos o más grupo, que se alternan después de cada periodo determinado de lavado. (1,2)

6. EXPERIMENTACIÓN CLINICA

6.1 FASE I

Se lleva a cabo en condiciones cuidadosamente controladas con un escaso número de sujetos que son voluntarios y sanos, el investigador habitualmente un farmacólogo clínico experimentado debe ser capaz de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos humanos, su objetivo principal es determinar que dosificación resulta segura y tolerable para el hombre. También suelen hacerse observaciones sobre la actividad farmacológica, toxicidad, absorción, metabolismo y excreción. Si el fármaco da la impresión de ser eficaz en el hombre es importante

Realizar mediciones del fármaco en la sangre y orina. Entonces el investigador necesita los datos para establecer si la deficiencia reside en la acción del fármaco o en una falta de absorción o una eliminación rápida. Su propósito es en un grupo limitado pequeño de voluntarios sanos obtener información sobre la farmacocinética integral. (1)

6.1 a) Criterios para interrumpir el estudio:

Reacciones adversas severas o peligrosas.

Imposibilidad de lograr una biodisponibilidad adecuada.

6.1 b) Criterios para proseguir a la fase II: ausencia de todo contenido en los incisos anteriores

6.2 FASE II

Si se aprobó la fase uno se continúan los estudios. Esta fase consiste en pruebas preliminares del valor del fármaco a un número limitado de pacientes bajo supervisión cuidadosa con objeto de determinar su seguridad y eficacia. El clínico debe conocer bien los trastornos que va a tratar, los fármacos utilizados en dichas alteraciones y los métodos de que se dispone para evaluar la eficacia de los fármacos. En esta fase es conveniente disponer de flexibilidad para la planificación de estudios supletorios y por esto los investigadores pueden efectuar los tipos de estudio que garanticen mejor la seguridad y la eficacia del empleo del fármaco. Su propósito es evaluar por primera vez en un grupo limitado y pequeño, la eficacia y seguridad del fármaco sujeto a experimentación, tratando de encontrar dosis óptimas y esquemas de administración, en un ensayo clínico controlado.(3)

6.2.1 Ensayo clínico:

Esta regido por las ordenanzas de la FDA así como los procedimientos establecidos por la farmacología clínica, constituyen las siguientes etapas:

a) Después de los estudios adecuados en animales se deben emprender los primeros ensayos en seres humanos, esta etapa establece la utilidad para la dosis, duración del efecto y otros factores preliminares.(2)

b) Cuando el punto 1 ha eliminado la probabilidad de peligro se disponen estudios preliminares sobre la dosificación. Se deben de usar para establecer el nivel terapéutico y la dosis máxima (2)

c) Esta fase en el ensayo clínico controlado establece la utilidad de un medicamento en las condiciones de la práctica real. La ley requiere la demostración de la eficacia así como la evaluación de toxicidad. (2)

6.2 a) Criterios para interrumpir el estudio:

-Reacciones adversas peligrosas o severas

-Carencia de actividad terapéutica.

6.2 b) Criterio para proseguir la fase III: ausencia de todo lo contenido en el inciso anterior.

6.3 FASE III

Los estudios de esta fase deben suministrar datos sobre los cuales el patrocinador y la FDA puedan basar la decisión de que el fármaco puede ser comercializado porque es seguro y eficaz para la aplicación que se le destina. Por eso en esta fase se realizan pruebas clínicas controladas en una población suficientemente amplia y por un número suficiente de investigadores calificados con el objeto de obtener los datos precisos para demostrar la seguridad y la eficacia. Para iniciar esta fase hay que revisar el IND especificando cualquier

modificación que se pretenda introducir en las investigaciones que se van a realizar. Se debe informar a la FDA de las credenciales de los investigadores que han aceptado estudiar el fármaco en las condiciones especificadas en el IND. La utilidad de estudios amplios sobre la biotransformación de un fármaco nuevo durante la fase 3, está determinada en gran parte por el valor de tal información en la evaluación de la seguridad y eficacia. Su propósito es conformar la efectividad y seguridad observadas en la fase II en un mayor número de pacientes, en diferentes centros hospitalarios, con diferentes grupos de investigadores clínicos y en diferentes partes del mundo. (5)

6.3.a) Criterio de rechazo: carece de ventajas sobre los medicamentos ya existentes como alternativo terapéutico.

6.3.b) Criterio de aceptación: que el fármaco sujeto a experimentación sea más efectivo y seguro que los fármacos en uso o que presente ventajas como alternativo terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7ª. Edición Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. W.C. Bowman. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª . Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984.
3. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12ª . Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
4. Levine, R. FARMACOLOGIA, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982
5. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina 1980
6. Alvarez de la Cadena Sandoval, ETICA ODONTOLOGICA, 2ª. Edición, Facultad de Odontología, UNAM. 1998.

UNIDAD XI

OBJETIVO: Prescribir racionalmente con bases farmacológicas y poder escribir una receta.

1. ASPECTOS HISTORICOS DE LA RECETA

La receta es la transacción terapéutica más importante entre el médico y su paciente. Representa en resumen el diagnóstico, pronóstico y tratamiento que ha hecho el médico de la enfermedad que sufre el paciente. Sin embargo, la prescripción mejor concebida puede resultar inútil a menos que establezca una comunicación neta con el farmacéutico y explique al paciente como ha de tomar la medicina prescrita. (1)

Nunca se insistirá bastante en la importancia que tiene aclarar la comunicación entre el médico y farmacéutico. Algunas drogas se parecen mucho al ser escrita o cuando se dice su nombre en voz alta. Se han identificado en inglés más de 500 pares de tales drogas por Teplitzky (1972). (1)

Muchos estudios indican que demasiados médicos no explican bastante bien a sus pacientes como han de tomar lo que dice la receta. Datos de este tipo ponen de relieve la necesidad por parte del médico de entrenarse en los principios básicos del arte de recetar, y por la del paciente de la forma como cumplir las indicaciones recibidas. (1)

La Revisión Nacional de Prescripciones (1972) ha revelado que casi todas las recetas formuladas son medicinas preparadas de antemano y que solo 1.3% requieren la preparación por el farmacéutico que despacha la receta. Muchos médicos han perdido el arte de recetar y ya no se precian de su aptitud para recetar medicamentos. Además, la mayoría de los médicos confían en preparados en que se combinan dosis fijas de dos o más medicamentos en vez de ajustar la dosis de cada uno a la necesidad del enfermo. El uso de fármacos en cantidad excesiva, o por tiempo excesivamente largo, o en cantidad insuficiente; el uso simultáneo de dos o más fármacos sin considerar su posible interacción; la prescripción múltiple, por uno o varios médicos para el mismo paciente, de medicamento que puede ser innecesario, acumulativos, mutuamente reactivos o innecesariamente costosos. En verdad, estas condiciones son deplorables y sólo pueden corregirse por la cooperación docente de farmacólogos e instructores en las secciones clínicas y de posgraduados. (2)

2. DESCRIBIR ADECUADAMENTE LAS PARTES ACTUALES DE UNA RECETA.

Para recetar con exactitud y rapidez se necesita mucha práctica. La receta debe estar escrita con letra fácilmente legible. Si tiene mala letra, es mejor escribir con tipo de imprenta o a máquina. Es conveniente y costumbre que el médico tenga su nombre, dirección, número telefónico, horas de consulta. En Estados Unidos procede también el número de registro de la Drug Enforcement Administration (DEA) impreso en la parte superior de cada hoja de receta. Como en cualquier momento la receta puede convertirse en un documento medicolegal,

debe estar escrita con tinta, aunque esto sea un requisito solo cuando se trata de narcóticos del plan II. Es también una buena costumbre, muy pocas veces acatada, que el médico guarde una copia al carbón de la receta en el expediente del enfermo, copia que lo protege y le sirve para completar el registro del tratamiento. (2)

Si es posible, se escribirá la receta en presencia del enfermo, pues esto le dará la impresión de que los medicamentos se han prescrito para su enfermedad particular y aumentará su confianza. El médico debe escribir sin vacilación, con determinación, concentración y rapidez que indiquen que está perfectamente familiarizado con lo que hace. Borrar, tachar, o romper la hoja en presencia del enfermo tienen mala consecuencia psicológica para el paciente y deben evitarse. (3)

Escrita la receta, debe dejarse a un lado unos instantes y después leerla antes de firmar, pues ocurren errores, principalmente si los familiares del enfermo distraen al médico con su charla. (1)

2.1 Elección del Idioma: En otro tiempo, las recetas se escribían sólo en latín. Hoy se recomienda escribir las recetas enteramente en español; abreviaturas y la jerga empírica no deben emplearse ni en latín ni en español. (1)

2.2 Elección del nombre del fármaco: La mayoría de los fármacos pueden prescribirse por sus nombres oficiales, por sus nombres no registrados o por el

nombre comercial registrado. El nombre comercial no registrado se llama a veces nombre genérico, denominación incorrecta, cuyo verdadero significado es el de nombre de grupo o de familia de fármacos. Cuando la receta consigna un medicamento por nombre registrado, el farmacéutico debe despachar sólo el fármaco del fabricante especificado. En los demás casos, puede seleccionar entre los preparados equivalentes de la sinonimia. (3)

Hay mucha controversia respecto a las relativas ventajas de prescribir con nombre no patentado o con nombre de patente. Los argumentos a favor de usar nombres no patentados son la necesidad de eliminar la duplicación de productos farmacéuticos y la posibilidad de brindar un beneficio económico al paciente. Los argumentos en contra son la falta de control de la calidad y la variabilidad en la formulación, y por lo tanto, en la actividad biológica del producto y el hecho de que muchos nombres no registrados son difíciles de recordar y deletrear. (4)

Al redactar una receta, lo mejor es emplear el nombre no registrado seguido por el nombre del fabricante entre paréntesis. Esto no sólo evita la necesidad de memorizar varios nombres de un medicamento, sino que además asegura al médico que será despachado el producto de determinado fabricante. Asimismo, el nombre no patentado es comúnmente empleado en la enseñanza de farmacología a los estudiantes de medicina y odontología. (4)

2.3 Elección de un sistema de pesos y medidas: Las cantidades de medicamentos deben siempre prescribirse en el sistema métrico decimal que se emplea en todo

el mundo científico y es oficial en la farmacopea de Estados Unidos y en el Formulario Nacional. La mayor parte de las publicaciones médicas llevan actualmente las cantidades y las dosis exclusivamente en el sistema métrico decimal. (3)

Este sistema simplifica el cálculo de las dosis, pues los términos para peso y para medida, gramo (g) y mililitro (ml), se basan prácticamente en una unidad común: el metro. (3)

2.4 Metrología: Sistema métrico decimal. El mililitro (ml) es la unidad de medida y equivale a 1/1000 de litro, la capacidad de un cubo de 10cm de arista. El gramo (g) es la unidad de peso y equivale al peso de 1ml de agua destilada a 4°C en el vacío. (1)

En el sistema métrico sólo se usan números arábigos. En Estados Unidos los líquidos se miden y los sólidos se pesan y no suelen prestarse atención a las diferencias de peso específico de los líquidos. Basta designar la cantidad de fármaco por número sin escribir "g" para indicar que se está empleando el sistema métrico.

En la receta, el número arábigo se coloca a continuación del nombre oficial del fármaco. Si se prescriben varios ingredientes, los puntos decimales se colocan en la misma recta vertical. (1,3)

2.4.1 Sistema apotecario: Aunque no debe usarse este sistema en las recetas, los médicos deben conocer las unidades.

La unidad básica de masa es el grano (20 granos = un escrúpulo; 60 granos = un dracma; 480 granos = una onza; 5760 granos = una libra de 12 onzas). La unidad básica de capacidad es la mínima (60 mínimas = una dracma líquida; 480 mínimas = una onza líquida; 7680 mínimas = 16 onzas líquidas o una pinta). La comunicación con médicos y enfermeras de edad avanzada requiere a menudo la conversión de cantidades del sistema antiguo al sistema métrico.

1 miligramo = $1/65$ grano (1/60)

1 gramo = 15.43 granos (15)

1 kilogramo = 2.20 libras

1 miligramo = 16.23 mínimas

1 grano = 0.065 gramo

1 onza = 31.1 gramos

1 mínima = 0.062 ml

1 onza líquida = 29.57 ml

1 pinta = 473.2 ml

1 cuarto = 946.4 ml

2.4.2 Medidas caseras: Por desgracia, los fármacos prescritos con tanto cuidado por el médico en miligramos y mililitros los mide el paciente con utensilios de cocina. Por lo tanto el médico debe conocer el contenido aproximado de varias medidas caseras que su paciente probablemente emplee.

1 gota	1/20ml
1 cucharadita (como de té)	5ml
1 cucharadita mediana (como de postre)	8ml
1 cucharada (como de sopa)	15ml
1 vasito	60ml
1 vaso	250ml

3. ELABORACION DE LA RECETA

Por tradición, la receta sigue un patrón definido que facilita su interpretación:

3.1 Ficha legal del profesional.

Nombre, dirección, teléfono, registro de profesiones, escuela de procedencia, especialidad.

3.2 Fecha.

La fecha en que se hace la receta es importante, la Ley General de Salud requiere las recetas de drogas como lo menciona en el artículo 226 en la clasificación de medicamentos para la venta y suministro al público.

3.3 Nombre y dirección del paciente.

Estos datos son necesarios para facilitar el manejo de la prescripción y evitar posible confusión con medicamentos destinados a otra persona. Debe incluirse la edad si el paciente es un menor; si no lo es, basta la indicación adulto. El farmacéutico debe poner sobre el envase el nombre del paciente en la misma

forma en que lo ha escrito el médico. Es importante que el médico escriba clara y correctamente el nombre completo del paciente en la receta.

Las recetas de narcóticos deben tener el nombre y la dirección del paciente y en EAU. el farmacéutico debe pasar estos datos a la etiqueta del envase. (3)

3.4 Superscripción.

Es el símbolo Rx deriva del símbolo (de Júpiter), al cual los romanos evocaban antes de prescribir y se usa actualmente. El símbolo Rp, abreviatura de Récipe nombre latino " tome usted " o Dp (despáchese). Anteriormente se utilizó DOM (Dens Optimus Maximus) por los judíos, IHS (In Hoxis Venceras), el signo de la cruz (+).

3.5 Inscripción

La inscripción es el cuerpo de la receta y contiene el nombre y la cantidad de cada ingrediente.

El Reglamento de Insumos para la Salud del Diario Oficial del 4 de febrero de 1998, en artículo 28, sección tercera, menciona:

La receta médica es el documento que contiene, entre otros elementos, la prescripción de uno o varios medicamentos y podrá ser emitida por:

- I. Médicos
- II. Homeópatas
- III. Cirujanos dentistas

- IV. Médicos veterinarios, en el área de su competencia
- V. Pasantes en Servicio Social, de cualquiera de las carreras anteriores, y
- VI. Enfermeras y parteras.

Los profesionales a que se refiere este artículo deberán contar con cédula profesional expedida por las autoridades educativas competente. Los pasantes, enfermeras y parteras podrán prescribir ajustándose a las especificaciones que determine la Secretaría. (Diario Oficial del 4 de febrero de 1998)

Los fármacos se escriben por su nombre oficial (patente) evitando abreviaturas, que a menudo son causa de error. El nombre de cada fármaco se coloca en línea nueva bajo el medicamento precedente. Los nombres de los fármacos se escriben con inicial mayúscula.

Por tradición, el orden de los ingredientes, si hubiera más de uno, es el siguiente:

Base. La base es el medicamento principal y da a la prescripción su acción más importante.

Coadyuvante. Como su nombre indica, el coadyuvante es una sustancia que ayuda o acrecienta la acción del ingrediente principal.

Correctivo. El correctivo modifica o corrige efectos indeseables de la base o del coadyuvante.

Vehículo. El vehículo es el agente que se usa para disolver, aumentar el volumen o diluir la mezcla.

En la mayoría de las recetas, no suele figurar más de un medicamento. Cuando en la receta magistral (la que prepara el farmacéutico) se prescriben tres sustancias, la principal o la más potente figura en primer lugar, sigue el segundo ingrediente activo y se pone en tercer lugar el que sirve de vehículo. (3)

3.6 Suscripción.

La suscripción tiene las instrucciones para el farmacéutico. En general son frases breves. (2)

3.7 Prescripción o signatura

Esta parte de la receta contiene las instrucciones para el paciente. Este término deriva del latín *signare* que significa escribir, marcar o etiquetar. (2)

Las instrucciones para el paciente deben escribirse siempre en español.

Las instrucciones para el paciente indican la cantidad del fármaco que debe tomar, el momento y la frecuencia de las dosis y otros datos, como dilución y vía de administración. Si se va a usar un fármaco sólo por vía externa, si debe agitarlo antes de usarlo o si es veneno, son indicaciones que deben incluirse.

Para un preparado de uso interno, se comenzará con la palabra *tómese*; una pomada o loción, se dirá *aplíquese*; las de los supositorios llevarán como palabra inicial *insértese*; las de las gotas para el saco conjuntival, conducto auditivo externo o ventanas de la nariz dirán *póngase*. (1)

Nota para la repetición del despacho de la receta.

En Estados Unidos, según la enmienda Durham-Humphrey a la Ley Federal de los Alimentos, Medicamentos y Cosméticos las recetas de medicamentos a los que se aplica la advertencia "por Ley Federal se prohíbe despachar este medicamento sin receta" no puede despacharse por segunda vez sin el permiso escrito del que las expide. Según las enmiendas para el Control del Abuso de Medicamentos, las recetas de ciertos medicamentos depresores y estimulantes no pueden ser redespachadas más de 5 veces y la receta queda invalidada al cumplirse seis meses de la fecha de expedición.

En México, la Reglamentación aparece en el Reglamento de Insumos para la Salud del Diario Oficial del 4 de febrero de 1998 en la sección cuarta (Venta o suministro):

Artículo 33. Los medicamentos que presenten en sus etiquetas o envases la leyenda en la que se indique que para su venta requiere receta médica, solo podrán venderse con esta condición.

Artículo 34. No podrán venderse al público los medicamentos presentados como muestra médica, original de obsequio y los destinados para uso exclusivo de las instituciones públicas de salud y de seguridad social.

Artículo 35. No podrán expendirse, en la modalidad de libre acceso, los medicamentos que para su adquisición requieren de receta especial o de receta médica.

3.8 Refrendo

La receta termina con la firma del médico al final de la hoja, con el tradicional (Dr.) delante de la firma. La ley federal de narcóticos exige la dirección del médico

y que también aparezca el número de registro de DEA en cada receta para drogas plan II, y que la firma (nombre completo) esté hecha con tinta o lápiz indelebles.

(1)

4. CLASES DE RECETAS

Se distinguen dos clases de prescripciones:

Extemporáneas y precompuestas.

4.1 Una receta extemporánea, también llamada magistral o compuesta es aquella en que el médico elige los medicamentos, las dosis y la forma farmacéutica que desea para ser preparada por el farmacéutico.

4.2 La receta precompuesta es aquella en que se prescribe un medicamento o una mezcla de medicamentos, que una compañía comercial farmacéutica ha preparado por el nombre oficial o por el nombre patentado de la fórmula.

La receta extemporánea o magistral es más difícil de componer o redactar, por lo que muchos médicos prefieren recetar preparados oficiales o patentados.

(4)

5. NORMAS ETICAS PARA LA PRESCRIPCION DE LOS MEDICAMENTOS

1. La prescripción siempre debe quedar asentada a un documento legal: la receta.
2. Emplear recetario oficial de la SS para estupefacientes.

Conocer la ley General de Salud

3. Prescribir únicamente el o los medicamentos necesarios, considerando siempre el mayor beneficio con el menor daño del paciente.

4. Comprender y poder explicar que, tomando en consideración el diagnóstico y las necesidades del paciente, solamente existen medicamentos útiles e inútiles, necesarios y superfluos.

5. Sin detrimento del paciente y dando prioridad a la eficacia y seguridad del medicamento que se desea prescribir, se deben tomar en cuenta las limitaciones económicas del enfermo.

6. Abstenerse de establecer contubernio y confabulación con los sistemas de producción y distribución de las especialidades farmacéuticas. (programa de asignaturas de tercer año Pág. 46 y 47 Farmacología)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman L, Gilman A. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, Quinta edición, Editorial Interamericana 1990.
2. Litter Manuel, COMPENDIO DE FARMACOLOGIA, Editorial el Ateneo, cuarta edición, Buenos Aires 1988.
3. Levine R. FARMACOLOGIA: ACCIONES Y REACCIONES MEDICAMENTOSAS, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982.
4. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Editorial Medica-Panamericana, México 1990.

FARMACOLOGIA MEDICA

Objetivo:

Realizar una terapéutica racional, con medicamentos, en el tratamiento de la enfermedad.

UNIDAD I

INTRODUCCION

OBJETIVO: Enunciar y describir términos y conceptos necesarios, correspondientes al área de quimioterapia.

1.QUIMIOTERAPIA:

Área de la farmacología que se encarga de la aplicación o enfoque terapéutico de los fármacos, su objetivo es erradicar la infección, infestación o inhibir el crecimiento preneoplásico, por medio de diversos agentes químicos que se han denominado de modo general agentes quimioterápicos.(1)

1.1ANTIMICROBIANO:

Se considera antimicrobiano a una sustancia química que, a diluciones altas, es capaz de inhibir el crecimiento y/o matar microorganismos. (Waksman y Woodroff, 1942)

1.2ANTIBIOTICO:

Sustancia química producida por microorganismos que, a diluciones altas, es capaz de inhibir el crecimiento y/o matar a otro organismo. (Waksman y Woodroff, 1942).

1.3 ANTIPARASITARIO:

Fármaco empleado para controlar o eliminar infecciones parasitarias. Un agente antiparasitario ideal, será seguro en dosis terapéuticas altas, fácil de administrar (preferentemente por vía oral) en dosis única o dividido en dosis administradas en un solo día, químicamente estable, incapaz de inducir resistencia a sí mismo y de bajo costo (solo pocos cumplen con éstos requisitos). (4)

1.4 ANTINEOPLASICO:

Fármaco que se emplea para limitar, inhibir, interrumpir o eliminar algún proceso neoplásico.(2)

1.5 MEDICAMENTO PROTOTIPO:

Es el medicamento de primera elección, es aquel que ha demostrado eficacia y seguridad por lo que es representativo de un grupo.

Un prototipo a menudo es el agente más usado en la clínica, pero esto no siempre es cierto. Un compuesto dado puede mantenerse como prototipo, incluso cuando un nuevo congénere es clínicamente superior, ya sea porque se tienen más conocimientos sobre él o porque ilustra mejor las características de la clase.

(4)

2. TOXICOLOGIA SELECTIVA:

Es la base de la quimioterapia que es causa de la muerte del organismo invasor patógeno o célula neoplásica, sin daño para las células del huésped.(1,2)

Un antibiótico ideal presenta TOXICOLOGIA SELECTIVA. Este término implica que el medicamento es nocivo para el agente patógeno sin serlo para el huésped. En muchos casos, la toxicología selectiva es relativa, lo que significa que un medicamento puede dañar a un agente patógeno a una concentración que el huésped puede tolerar.(1,2)

La toxicidad selectiva, por lo general depende de la inhibición de fenómenos bioquímicos que se presentan en o que son los esenciales para el agente patógeno, pero no para el huésped. Para la mayor parte de los antibióticos, no se comprenden por completo sus mecanismos de acción. Sin embargo éstos mecanismos se pueden resumir en los siguientes puntos:

- a) Inhibición de la síntesis de la pared celular.
- b) Alteración de la permeabilidad de la membrana celular o el transporte activo a través de la misma.
- c) Inhibición de la síntesis de proteínas en el protoplasma (es decir, inhibición de la traducción y transcripción del material genético).
- d) inhibición de la síntesis del ácido nucleico (DNA) en el núcleo del microorganismo. (1)

3. INDICE TERAPEUTICO:

La dosis terapéutica en farmacología clínica es la que produce el efecto medicamentoso deseado en el paciente; dosis mínima es la menor que produce el efecto terapéutico; dosis máxima es la mayor que puede ser tolerada sin aparición de efectos adversos o tóxicos.(4,5)

Los límites de dosis terapéuticas están dados por la dosis máxima y la dosis mínima, e indican el margen de utilización de la droga. Dosis tóxica es la que produce los efectos indeseables peligrosos: dosis mortal o letal es la que provoca la muerte.(4,5)

Es sabido que es imposible establecer dosis exactas de cualquier tipo para cualquier droga; así, una mínima dosis puede producir un efecto terapéutico deseado, ser completamente ineficaz o provocar efectos adversos, según el paciente.(4,5)

Dosis media y dosis usual: Dosis media, dosis efectiva 50 o DE50 es la que produce un efecto farmacológico determinado en el 50% de la población, la dosis mortal media, dosis letal 50 o DL50 es la que provoca la muerte en el 50% de los individuos; éste parámetro se toma como índice de toxicidad de un fármaco.(4,5)

Es importante establecer ciertas relaciones cuantitativas entre los tipos de dosis estudiados, con el fin de establecer principalmente el grado de seguridad o inocuidad de la droga. En ese sentido el valor más empleado es el índice terapéutico o IT que es la relación entre la dosis letal 50 en animales de laboratorio, o sea en farmacología preclínica, y la dosis efectiva 50 o DL50/ DE50. Para que una droga pueda considerarse segura, dicho índice debe ser igual a 10 o

más, aunque en muchas circunstancias es menor, 2 a 3, en cuyo caso el medicamento debe ser empleado con cuidado; un ejemplo lo constituye el barbitúrico pentobarbital, cuyo índice terapéutico es 2.0.(4,5)

En farmacología clínica, en la inmensa mayoría de los casos no se ha determinado la dosis efectiva o terapéutica 50%, y desde luego nunca la dosis letal 50. La pauta que tiene el médico entonces es lo que las farmacopeas modernas denominan dosis usual, que de ninguna manera debe confundirse con dosis media, y que se ha establecido por tanteo y experiencia médica. Dosis usual es aquella que puede esperarse que produzca ordinariamente el efecto terapéutico, es decir, que lo realiza en el común de los casos. No se trata más que de una guía general para el médico, ya que debido a la variación individual, la dosis efectiva o terapéutica es variable para las distintas personas. Por lo tanto, se recomienda para el uso de las drogas muy activas y tóxicas comenzar la administración con dosis menores que la dosis usual e ir aumentando gradualmente, para ajustar la dosis.(5)

4. DIFERENCIAS ENTRE EFECTO BACTERICIDA Y EFECTO BACTERIOSTATICO:

Los antibióticos con frecuencia se describen como BACTERIOSTATICOS o BACTERICIDAS. El término bacteriostático se refiere a un fármaco que inhibe temporalmente el desarrollo de algún microorganismo. El éxito terapéutico de estos agentes, a menudo, depende de la participación de los mecanismos de defensa del huésped. Más aún, el efecto puede ser reversible: cuando el medicamento se suspende, el microorganismo reanudará su desarrollo y la

infección o la enfermedad pueden recurrir. Los bacteriostáticos típicos son las tetraciclinas y sulfonamidas.(1,3)

El término bactericida se aplica a medicamentos que producen la muerte de microorganismos. Los bactericidas típicos son beta lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y aminoglucósidos. (1,3)

En las infecciones, que en general, no pueden ser controladas o erradicadas por los mecanismos del huésped (por ejemplo, endocarditis infecciosa), se requieren bactericidas típicamente para su curación, y el tratamiento con bacteriostáticos resulta en recaídas en cuanto se suspende el tratamiento. En un huésped con defensas adecuadas (inmunológicas y fagocíticas) puede ser suficiente un efecto bacteriostático para erradicar la infección.(1,2)

Sin embargo, los términos bacteriostático y bactericida son relativos, no absolutos. En ocasiones, el tratamiento prolongado con bacteriostáticos puede matar algunas poblaciones microbianas (por ejemplo el cloramfenicol al meningococo), en tanto que los bactericidas pueden fracasar en lograrlo (por ejemplo, penicilina G en los enterococos), ambos in vitro e in vivo.(1-3)

5. TRIADA QUIMIOTERAPICA DE LAS INTERRELACIONES ENTRE HUÉSPED, MEDICAMENTO Y AGENTE PATÓGENO INVASOR.

5.1 Huésped: En el diseño de ensayos clínicos para estudiar los efectos relativos de las terapias alternativas deben tenerse en cuenta varios requisitos. 1) Es necesario medir los resultados específicos de la terapia que son clínicamente importantes y pueden evaluarse en forma cuantitativa, 2) la exactitud del

diagnóstico y la gravedad de la enfermedad deben ser comparables en los grupos estudiados, ya que de otro modo pueden producirse errores falso-negativos y falso-positivos, 3) la dosificación de los fármacos debe ser elegida e individualizada de manera que permita comparar la eficacia relativa en niveles de toxicidad equivalentes o comparar la toxicidad relativa en condiciones de eficacia equivalente, 4) debe de considerarse la conducta del paciente frente a la administración del fármaco. La falta del cumplimiento del régimen terapéutico, puede causar estimaciones bajas erróneas de los verdaderos beneficios o toxicidad de un tratamiento particular.(4,5)

Son muchos los factores que pueden contribuir a la falta de eficacia de un fármaco en un paciente determinado, entre ellas se encuentran el error en el diagnóstico, el mal cumplimiento del régimen terapéutico por parte del paciente, la mala elección de dosificación o de los intervalos de dosificación, el desarrollo concomitante de otra patología no diagnosticada que afecta el resultado, el uso de otros agentes que interaccionan con los fármacos primarios anulando o alterando sus efectos, las variables genéticas o ambientales que modifican la enfermedad o las acciones farmacológicas de un fármaco o una terapia desconocida establecida por otro médico que esta atendiendo al mismo paciente.(4,5)

Todos los terapeutas han reconocido hace tiempo que los pacientes muestran una amplia variabilidad en la respuesta a un mismo agente o método de tratamiento.(4)

Para un compuesto dado puede existir una amplia variación en sus propiedades farmacocinéticas entre distintos individuos.(4)

La importancia relativa de muchos factores que contribuyen a estas diferencias depende en parte del fármaco y de su vía usual de eliminación. Los agentes que son excretados sin modificaciones por el riñón tienden a presentar menores diferencias en su biodisponibilidad entre pacientes con similar función renal que los fármacos inactivados por un proceso metabólico. (4,5)

Para muchos agentes las variaciones fisiológicas y patológicas en la función de un órgano son determinantes mayores de su velocidad de disposición. Por ejemplo, la depuración de la digoxina y la gentamicina está relacionada con la velocidad de la filtración glomerular, mientras que la depuración de la lidocaína y el propanolol dependen principalmente de la velocidad del flujo sanguíneo hepático. El envejecimiento y las enfermedades que afectan el riñón o el hígado alteran la eliminación y aumentan la variabilidad de la biodisponibilidad de los fármacos. Debe existir una relación demostrada entre la concentración del fármaco en el plasma y el posible efecto terapéutico deseado y/o el efecto tóxico que desea evitarse. También debe existir una considerable variación interindividual en la biodisponibilidad de los fármacos. (4)

Para algunos fármacos la manifestación inicial de la toxicidad puede ser grave (por ejemplo arritmias ocasionadas por el digital). Otros fármacos producen efectos tóxicos que simulan signos o síntomas de la enfermedad en tratamiento. Muchos fármacos se emplean en la profilaxis de episodios intermitentes potencialmente peligrosos. La concentración de fármaco requerida para producir los efectos terapéuticos debe ser cercana al valor que causa una toxicidad importante. (4,5)

Los efectos farmacológicos dependen de la concentración de la droga en el organismo, que esta dada por la relación entre la dosis y el peso corporal, es conveniente adoptar ese criterio y calcular la dosis por kilo de peso. Como por lo común el peso de la mujer es menor que el hombre, la dosis para ella en general y para fármacos potentes ha de ser menor; $4/5$ o sea el 80% de la dosis del adulto.(1)

Considerando como comienzo de la vejez o tercera edad a los 65 años, desde el punto de vista farmacodinámico, los ancianos en general son más susceptibles a las drogas que los adultos jóvenes y, por lo mismo, la frecuencia de las reacciones adversas a los fármacos es mayor. La absorción en el tracto digestivo está disminuída en los ancianos, y como el agua del organismo está reducida en un 10 a 15%, la concentración sanguínea de los fármacos es mayor que en los jóvenes con la misma dosis; la biotransformación también está reducida, en lo que se refiere a las enzimas microsómicas hepáticas, lo que trae aparejada una disminución de la biotransformación de las drogas en los ancianos, el factor más importante es la disminución de la excreción renal, sobre todo en lo que se refiere a la filtración glomerular demostrada por la reducción del clearance de insulina o creatinina que desciende a menos del 66% con respecto al organismo juvenil. (1)

Por estas razones la dosis en los ancianos debe ser menor que la correspondiente al adulto, y puede establecerse que a los 65 años la dosis debe

ser un 10% menor con respecto a la usual, un 20% a los 75 años y un 30% a los 85 años.(5)

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. La dosis según la edad sólo puede usarse para drogas de poca potencia y toxicidad, pues es peligrosa para la gran variabilidad de la masa corporal para cada edad. (5)

Regla de Young:

$$\frac{\text{Edad del niño}}{\text{Edad} + 12} = \frac{\text{Dosis del niño}}{\text{Dosis del adulto}}$$

4 4+12 4

La dosis basada en el peso corporal constituye un criterio seguro y práctico. y para ello la regla de Clark es ampliamente utilizada: Dosis = peso en Kg./70 X dosis del adulto, por ejemplo. niño de 7 Kg. dosis = 7/70 = 1/10 de la dosis del adulto. Se puede tomar también directamente la dosis por kilogramo de peso.(5)

Regla de Clark:

$$\text{Dosis de adulto} \times \frac{\text{peso en libras}}{150} (\text{453 gr.})$$

150

Los factores genéticos son los determinantes principales de la variabilidad normal de los efectos de los fármacos y son responsables de diversas diferencias cuantitativas y cualitativas notables de la actividad farmacológica. Muchas de las diferencias cuantitativas determinadas genéticamente de la respuesta a los fármacos, se deben a influencias poligénicas sobre el metabolismo del compuesto,

lo cual da por resultado una distribución más o menos normal de las velocidades de depuración de los fármacos entre la población. Sin embargo, recientemente se ha observado un número creciente de fármacos, cuya depuración metabólica separa a la población en distintos grupos, ya que la biotransformación del compuesto esta controlada por un solo gen. (4)

5.2 MEDICAMENTO (AGENTE QUIMIOTERAPICO)

Aspectos farmacocinéticos:

Biodisponibilidad adecuada: Muchas veces puede fracasar un medicamento, debido a la inadecuada elección de la forma medicamentosa o preparado farmacéutico, ya que la actividad farmacológica y eficacia terapéutica de las drogas depende esencialmente de la absorción.(3,5)

De acuerdo con la OMS, se entiende por biodisponibilidad la rapidez y magnitud de la absorción de una droga en una forma medicamentosa determinada.(3,5)

Se entiende como bioequivalencia cuando dos o más productos medicamentosos alcanzan la circulación general a la misma velocidad y con la misma magnitud (biodisponibilidad).(5)

La absorción de una droga ocurre cuando ella se encuentra en solución en el tracto gastrointestinal y la disolución del principio activo es una condición obligatoria para la absorción. Los factores que rigen esta disolución corresponden a la droga y a la forma farmacéutica principalmente.(3,5)

Los problemas de la biodisponibilidad se plantean habitualmente si se trata de formas medicamentosas sólidas, por lo que adquieren importancia el tamaño de las partículas de polvo, el polimorfismo (distintos tipos de cristales) y el estado de hidratación de la droga. La velocidad y la magnitud de la absorción en el tracto gastrointestinal decrecen según las formas farmacéuticas: soluciones y jarabes (los de absorción más rápida y completa), suspensiones, polvos, cápsulas, tabletas, grageas, preparados de liberación prolongada (los de absorción más lenta); como puede observarse las formas farmacéuticas sólidas son de absorción más lenta que las líquidas, pues en las primeras intervienen los factores de desintegración y disolución. En estas formas interviene el tipo de excipiente empleado, el agente desintegrante, las envolturas o cubiertas que cubren las tabletas o cápsulas, y también el procedimiento de preparación de la forma farmacéutica.(3,5)

Los estudios de biodisponibilidad se efectúan: a) durante el desarrollo de productos nuevos por el fabricante para comparar diferentes preparados de la droga y elegir el mejor en cuanto a absorción se refiere, b) para comparar la biodisponibilidad de diferentes partidas de un mismo producto; c) también para determinar la bioequivalencia de diferentes formas farmacéuticas; d) para la misma forma medicamentosa cuando es producida por distintos fabricantes.(5)

5.3 Agente patógeno o célula neoplásica invasora (INFECCION, INFECTACION, CANCER):

Resistencia bacteriana: Hay muchos mecanismos distintos mediante los cuales los microorganismos pueden mostrar resistencia a los fármacos:

5.3.1) Los microorganismos producen enzimas que destruyen al medicamento activo. Por ejemplo, los estafilococos resistentes a la penicilina G producen una beta lactamasa que destruye al medicamento; las bacterias gramnegativas pueden ser resistentes al cloramfenicol si producen la enzima cloramfenicol acetiltransferasa.(1,2)

5.3.2) Microorganismos que modifican su permeabilidad al fármaco. Por ejemplo, la tetraciclina se acumula en las bacterias susceptibles, pero no en aquellas resistentes. Los estreptococos tienen una barrera de permeabilidad natural a los aminoglucósidos, esto puede deberse a la presencia estimuladora de un medicamento activo en la pared celular, por ejemplo, la penicilina.(1,2)

5.3.3) Los microorganismos desarrollan un objetivo estructuralmente alterado para el fármaco, por ejemplo, la resistencia cromosómica de las bacterias a los aminoglucósidos se relaciona con la pérdida (o alteración) de una proteína específica en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano que sirve como receptor en los microorganismos susceptibles.(1,2)

5.3.4) Los microorganismos desarrollan una vía metabólica alterada que desvía la reacción inhibida por el medicamento, por ejemplo algunas bacterias susceptibles a las sulfonamidas no requieren del PABA extracelular, pero, al igual que las células de mamíferos, pueden utilizar ácido fólico preformado.(1,2)

Los microorganismos desarrollan una enzima alterada que puede incluso llevar a cabo su función metabólica, aunque es menos afectada por el medicamento, que la enzima en el microorganismo susceptible, por ejemplo en algunas bacterias susceptibles a las sulfonamidas, la dihidropteroato tiene una afinidad mucho mayor por la sulfonamida que por el PABA . En los mutantes resistentes a las sulfonamidas, sucede lo contrario.(1,2)

5.4 ORIGEN DE LA RESISTENCIA A LOS FARMACOS:

La resistencia a los fármacos puede ser o no genética.

5.4.1 Origen no genético:

Por lo general se requiere la replicación activa de las bacterias para la mayor parte de las acciones farmacológicas antibacterianas. En consecuencia, los microorganismos que son metabólicamente inactivos (no se multiplican) pueden ser resistentes a los fármacos. Sin embargo, su descendencia es totalmente susceptible. Los microorganismos pueden perder la estructura blanco específica para un fármaco por varias generaciones y así ser resistentes.(1,2)

5.4.2 Origen genético:

La mayor parte de los microorganismos resistentes a los medicamentos han surgido como resultado de cambios genéticos y procesos de selección posterior. Los cambios genéticos pueden ser cromosómicos o extracromosómicos.(1,2)

Resistencia cromosómica: Esta se desarrolla debido a una mutación espontánea en un locus del cromosoma bacteriano que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano en particular. La presencia de un medicamento sirve como un mecanismo de selección para suprimir la susceptibilidad y promover el desarrollo de mutantes resistentes al medicamento. La mutación espontánea se presenta con una frecuencia de 10^{-12} a 10^{-7} y de esta manera es poco común que se presente resistencia clínica al fármaco en un paciente en particular. Sin embargo, las mutaciones cromosómicas para la resistencia a la rifampicina se presenta en muchas bacterias con una frecuencia mucho mayor (10^{-7} a 10^{-5}). En consecuencia fracasa el tratamiento de las infecciones bacterianas con rifampicina como único medicamento.(1)

Los mutantes cromosómicos son, comúnmente, resistentes debido a un cambio en un receptor estructural por un medicamento. Una pequeña región del cromosoma bacteriano, contiene genes estructurales que codifican para una diversidad de receptores para medicamentos, incluyendo aquellos para la eritromicina, tetraciclina, lincomicina, aminoglucósidos, etc. La mutación también puede ser el resultado de la pérdida de receptores para penicilina en algunas especies microbianas, lo que hace del mutante resistente a la penicilina. La

mutación en la estructura de la DNA girasa resulta en la resistencia a las quinolonas.(1)

Resistencia extracromosomal: Las bacterias también contienen elementos genéticos extracromosómicos denominados plásmidos. Estos son moléculas de DNA circular, que tienen 1 a 3% del peso del cromosoma bacteriano y que pueden existir libres en el citoplasma de las bacterias o pueden estar integrados en el cromosoma bacteriano. Algunos portan sus propios genes para replicación y transferencia. Otros se atienen a los genes en otros plásmidos.(1,2)

Los factores R son una clase de plásmidos que portan genes para la resistencia a uno o más antibióticos, y metales pesados. Los genes de los plásmidos para la resistencia antibiótica con frecuencia controlan la formación de enzimas capaces de destruir los medicamentos antibióticos. Por ejemplo, los plásmidos determinan la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas al portar genes para la formación de beta lactamasas. Los plásmidos codifican para enzimas que destruyen el cloramfenicol (acetiltransferasa); las que acetilan, adenilan o fosforilan varios aminoglucósidos; las que determinan la permeabilidad de la envoltura celular a las tetraciclinas y otras enzimas.(1,2)

Los plásmidos y el material genético pueden ser transferidos por los siguientes mecanismos:

Transducción: El DNA del plásmido es encerrado en un virus bacteriano y transferido por éste a una bacteria de la misma especie.

Transformación: El DNA desnudo pasa de una célula de una especie a otra, alterando así el genotipo de la última. Esto puede presentarse mediante manipulación en el laboratorio, como en la tecnología del DNA recombinante y quizá de manera espontánea.

Conjugación bacteriana: Se realiza una transferencia unilateral del material genético entre bacterias del mismo o diferente género por un proceso de apareamiento (conjugación) Este es en especial importante por la transmisión de la resistencia por plásmidos.

Transposición: Se presenta un intercambio de secuencias cortas de DNA (transposones), que portan solo algunos cuantos genes, entre un plásmido y otro o entre un plásmido y una porción del cromosoma bacteriano dentro de una célula bacteriana.(1,2)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7ª. Edición Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. W.C. Bowman. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª. Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984.
3. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12ª. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
4. Levine, R. FARMACOLOGIA, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982
5. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL, Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina 1980

UNIDAD II

GRUPOS DE AGENTES QUIMIOTERAPICOS DE UTILIDAD EN LA PRACTICA ODONTOLOGICA, CON SEÑALAMIENTO DE SUS PROTOTIPOS.

OBJETIVO: El lector enunciará y describirá los prototipos, dentro de cada grupo, de interés odontológico, que serán estudiados dentro de la siguiente norma:

- a) propiedades farmacológicas (farmacocinéticas, farmacodinámicas y espectro antimicrobiano)
- b) indicaciones
- c) contraindicaciones y precauciones y
- d) reacciones adversas.

1. ANTISEPTICOS LOCALES:

1.1 CLORO

El cloro ejerce su acción antimicrobiana en la forma de ácido hipocloroso no disociado, que se produce cuando el cloro se disuelve en agua a pH neutro o ácido. Las concentraciones de cloro de 0.25 ppm son eficaces bactericidas para muchos microorganismos, excepto las micobacterias. La materia orgánica reduce en gran parte la actividad antimicrobiana del cloro, a la cantidad de cloro fijada a esta materia orgánica se denomina " demanda de cloro". El cloro se utiliza para la

desinfección de objetos inanimados y particularmente para la purificación del agua. La solución de hipoclorito de sodio al 0.5% contiene cerca de 1 gr. de cloro disponible por 100 ml, es útil para la irrigación en la limpieza y desinfección de heridas contaminadas. En Odontología se utiliza para la asepsia de conductos radiculares en endodoncia. (1)

1.2 ALCOHOLES:

Los alcoholes alifáticos con antimicrobianos, en grados variables mediante la desnaturalización de las proteínas. El etanol (alcohol etílico) al 70% es bactericida en 1 a 2 minutos a 30°C pero es menos eficaz a concentraciones más bajas o más altas. El alcohol etílico al 70% y el isopropílico al 90% son en la actualidad los desinfectantes generales más satisfactorios para las superficies cutáneas. No matan esporas. El propilenglicol y otros glicoles han sido utilizados como vapores para desinfectar el aire.(1)

1.3 ALDEHIDOS:

El formaldehído en una concentración de 1 a 10% destruye eficazmente los microorganismos y sus esporas de 1 a 6 horas. Actúa al combinarse con la proteína, precipitándola. Es demasiado irritante para utilizarse sobre los tejidos, pero se emplea en gran medida como desinfectante de instrumental. El glutaraldehído como solución alcalina al 2% en isopropanol al 70% sirve como desinfectante líquido para algunos instrumentos ópticos y de otro tipo y para instrumentos protésicos. Destruye los microorganismos viables en 10 minutos y a

las esporas de 3 a 10 horas, sin embargo, la solución es estable y debe evitarse el contacto con los tejidos.(2)

1.4 ACIDOS:

Se han utilizado varios ácidos inorgánicos para la cauterización de los tejidos. Aunque son antimicrobianos la destrucción tisular que originan impide su uso. El ácido bórico al 5% en agua o en polvo puede aplicarse en varias lesiones cutáneas como antimicrobiano, sin embargo, su toxicidad absorbida es alta principalmente para los niños, por lo que no se recomienda su uso. Entre los ácidos orgánicos, el ácido benzoico, al 0.1% puede utilizarse como conservador de alimentos. Los ésteres de ácido benzoico se utilizan como conservadores antimicrobianos de algunos alimentos. El ácido acético, al 1% puede utilizarse en vendajes quirúrgicos como antimicrobiano tópico, el ácido acético (vinagre) de 0.25 al 2% es un antimicrobiano útil para el oído externo y para la irrigación de las vías urinarias inferiores.(1)

1.5 YODO:

El yodo elemental es un germicida eficaz. Una solución de 1:20 000 de yodo mata bacterias en un minuto y a las esporas en 15 minutos y su toxicidad tisular es relativamente baja. Las tinturas de yodo contienen 2% de yodo y yoduro de sodio al 2.4% en alcohol. Es el desinfectante más eficaz disponible para la piel. Su principal desventaja es la dermatitis ocasional que puede presentarse en pacientes hipersensibles.(2)

1.6 OXIDANTES:

Algunos antisépticos ejercen una acción antimicrobiana debido a que son oxidantes. La solución de peróxido de hidrógeno contiene H_2O_2 al 3% en agua. Al contacto con los tejidos, libera oxígeno molecular y existe un periodo breve de acción antimicrobiana. No hay penetración a los tejidos, y las principales aplicaciones del peróxido de hidrógeno son como enjuagues bucales pero la sensación que produce es muy molesta y para la limpieza de las heridas. El permanganato de potasio consiste en cristales púrpura que se disuelven en agua para formar soluciones. Una solución de 1:10 000 de permanganato de potasio mata a muchos microorganismos en una hora. Su principal uso es para lesiones cutáneas supurativas.(1)

1.7 FENOLES:

Los fenoles desnaturalizan las proteínas. Se requieren de al menos 1 al 2 % para producir acción antibacteriana, mientras que un 5% produce lesión a los tejidos, por lo que se utiliza para la desinfección de objetos inanimados y excreciones. (1)

- El fenol es un antiséptico obsoleto que sin embargo continua siendo utilizado, es bacteriostático en concentraciones de aproximadamente 0.02 a 1%, bactericida para algunos microorganismos en concentraciones de sólo 0.04% y para todos los organismos en concentraciones superiores al 1.6%. no es esporicida.

La ingestión oral puede resultar en una corrosión mucocutánea y gastrointestinal, con vómitos y dolores intensos.

El fenol no se encuentra disponible como producto antiséptico aislado. Forma parte (0.1 al 4.5%) de varios líquidos, jaleas, ungüentos y lociones. En la mayoría de estas formas, el fenol es incluido como un anestésico local. (3)

- El clorofeno es bactericida para las bacterias grampositivas y gramnegativas y es virucida para los virus que contienen lípidos. Es empleado como desinfectante hospitalario y doméstico. (3)

- El cresol es una mezcla de los tres isómeros de metilfenol. Es de tres a diez veces más potente que el fenol, es una sustancia muy irritante. Se encuentra formulado como solución saponificada del cresol (50% de cresol) ; sólo es empleado con fines de desinfección. (3)

- Hexaclorofeno. Es un bis-fenol policlorado, es más eficaz contra las bacterias grampositivas que contra las gramnegativas. La droga muestra una elevada actividad bacteriostática, se observa un escaso efecto sobre los esporos. (3)

1.8 BIGUANIDAS. CLORHEXIDINA

La clorhexidina es una entre varias biguanidas de potente actividad antiséptica. Es uno de los tres antisépticos quirúrgicos más importantes, y es el **antiséptico dental más utilizado en la actualidad.**

La clorhexidina es rápidamente bactericida contra las bacterias grampositivas y gramnegativas, no es virucida.

Es efectiva en presencia de jabones, sangre, pus y posee un índice terapéutico sumamente elevado.

El empleo constante de la clorhexidina en lavados orales puede favorecer el sangrado gingival después del cepillado dental (Ainamo y col. 1982); esta sustancia también tiñe los dientes. (3)

1.9 COMPUESTOS CUATERNARIOS DE AMONIO:

Ciertos detergentes de amonio cuaternario poseen una potente actividad bactericida in Vitro y a veces son efectivos germicidas sobre la piel y las mucosas. Entre los antisépticos de amonio cuaternario de mayor importancia esta el cloruro de benzalconio y el cloruro de metilbencetonio. (3)

1.10 NITROFURANOS. NITROFURAZONA

La nitrofurazona afecta a una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas y a algunos protozoarios. Ejerce acción bacteriostática sobre la mayor parte de las bacterias en concentraciones de 1:100.000 a 1:200.000.

La interacción con los constituyentes de la sangre y con el pus es escasa y, por lo tanto, la penetración en las fisuras es relativamente adecuada. La nitrofurazona es empleada en forma de crema al 0.2%, solución tópica o apósito soluble. (3)

2. SULFONAMIDAS:

Estos fármacos son verdaderos antimetabolitos, bloquean un paso específico, de la vía biosintética del ácido fólico. Casi todas las sulfonamidas que se usan actualmente son derivados de la sulfanilamida. Se necesita un grupo amino libre en posición para; las sulfamidas sustituidas en este grupo amino sólo serán activas cuando el sustituyente sea eliminado in vivo. La sustitución del grupo amido R2 influye en la absorción, la distribución y la solubilidad de los distintos compuestos. (3)

Las sulfamidas, son eficaces frente a una amplia gama de microorganismos, como streptococcus pyogenes, streptococcus pneumoniae y listeria monocytogenes, escherichia coli, proteus, algunas especies de salmonella y algunas cepas de meningococos, por citar algunos ejemplos. (3)

Las sulfamidas, como el sulfisoxazol, se han usado para tratar infecciones agudas del tracto urinario, pero las bacterias, como el escherichia coli, son menos sensibles que a otros agentes. Las sulfamidas son útiles actualmente, en el tratamiento de nocardiosis, tracoma, toxoplasmosis y chancroide. En el tratamiento de la otitis media y las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la sulfamida se asocia a un antibiótico, como la eritromicina. (2,3)

Las sulfamidas son inhibidores competitivos de la enzima (dihidropteroato sintasa) responsable de la síntesis de ácido dihidropteroico, un precursor del ácido fólico. Los fármacos son estructuralmente similares al PABA. Con la disminución

del ácido fólico se produce una reducción de nucleótidos bacterianos y una inhibición del crecimiento.(3)

Los microorganismos como staphylococcus, algunas especies de la familia enterobacter y todas las cepas de pseudomonas, son resistentes a las sulfonamidas.(2,3)

Las sulfamidas de acción corta (sulfisoxazol y sulfadiazina) se absorben rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Se administran a dosis orales iniciales de 2 a 4 g, seguidas de alrededor de 1 g cada 4 a 6 horas para mantener una concentración plasmática de 100 mg/ml aproximadamente. La dosis pediátrica de mantenimiento son 150 mg/kg/día. La hemivida de los agentes de acción intermedia varía de 5 a 9 horas. El sulfametixol, un fármaco de duración intermedia tiene una hemivida de hasta 12 horas. Se pueden determinar las concentraciones séricas de sulfamidas para controlar el tratamiento en infecciones graves que precisen administración IV o en los pacientes con insuficiencia renal.(3)

Dado que el sulfisoxazol se excreta fácilmente en la leche humana, debe ser utilizado un antimicrobiano alternativo en la madre lactante durante las primeras semanas de vida del niño y también en el último mes de embarazo.

Las sulfamidas se unen a proteínas plasmáticas y compiten por los lugares de unión de la bilirubina; en los lactantes, este desplazamiento de la bilirubina aumenta su concentración libre y el riesgo de quernicterus. (2)

Las sulfamidas no ligadas se filtran a través de los glomérulos renales y los túbulos, reabsorben una parte del fármaco filtrado. La concentración urinaria de las sulfamidas puede ser de hasta 25 a 50 veces mayor que la plasmática, por lo que pueden ser utilizados como antimicrobianos urinarios.(2,3)

Prácticamente todos los sistemas orgánicos se han visto afectados en las reacciones tóxicas de las sulfamidas. Los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y pérdida del apetito) son bastante frecuentes. La hepatitis y la depresión de la médula ósea aparecen con poca frecuencia, lo mismo que anemia hemolítica y discrasias sanguíneas. Las reacciones de hipersensibilidad son raras, pero de gran importancia clínica comprendiéndose síndromes que recuerdan a la arteritis y al lupus eritematoso. Las erupciones cutáneas oscilarán entre una erupción morbiliforme difusa o eritema multiforme y una dermatitis exfoliativa. Se cree que algunas sulfamidas de acción prolongada están asociadas con en síndrome de Stevens-Jonson, por lo que fueron retiradas del mercado.(2)

El preparado de trimetoprim-sulfametoxazol tiene una acción realmente sinérgica sobre las bacterias. Inhibe dos pasos del metabolismo bacteriano: la sulfamida inhibe la utilización de PABA en la síntesis del ácido fólico, mientras que la trimetoprim es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa, otra enzima importante en la síntesis del ácido fólico. Este preparado ha sustituido a la mayoría de las sulfamidas en terapéutica, ya que la asociación cubre una amplia variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos. Las infecciones agudas y crónicas del tracto urinario son la principal indicación. Su absorción es rápida. Las

concentraciones eficaces pueden mantenerse en plasma durante 6 a 8 horas. La mayor parte del trimetoprim se excreta sin modificar en la orina, mientras que el sulfametoxazol es acetilado. El trimetoprim solo puede causar erupciones cutáneas y toxicidad de la médula ósea. La asociación potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y prolonga la hemivida de la difenilhidantoína. El preparado se presenta en comprimidos de una sola potencia con 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol.(2,3)

3. PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS:

3.1 INTRODUCCION:

La penicilina es un antibiótico muy eficaz con un margen de seguridad muy amplio. Se han sintetizado muchos derivados mediante la manipulación de su estructura básica.(2)

El principio de los antibióticos, un microorganismo destruye a otro, fue observado por Pasteur. El descubrimiento de sus propiedades antibióticas fue realizada por Fleming. Florey, Chain y Abraham le dieron uso terapéutico 10 años mas tarde. La penicilina es un ácido orgánico obtenido a partir de cultivos del hongo *Penicillium Chrysogenum*. Si crece mediante un proceso de fermentación profunda se producen grandes cantidades del intermediario clave, el ácido 6-aminopenicilánico. Los derivados más modernos se preparan por adición de grupos laterales a la posición R. Las consecuencias de éstas sustituciones son: a) menor labilidad del ácido y por ello mayor absorción gastrointestinal; b) resistencia

a la destrucción por penicilasa también denominada b-lactamasa y c) una ampliación del espectro sobre microorganismos susceptibles al compuesto.(1,2)

Los preparados de penicilina se estandarizan basándose en su capacidad para inhibir el crecimiento dentro de organismos de prueba, tales como bacillus subtilis o estafilococos sensibles. La actividad se expresó inicialmente en unidades 1 mg = 1.667 U y se midió por comparación con un preparado estándar.(2,3)

Varios antibióticos clínicamente útiles inhiben varios pasos enzimáticos en la síntesis de la pared celular. Las penicilinas son fármacos bactericidas que interfieren en la síntesis tras fijarse a proteínas ligadoras de penicilina (PBP).

El enlace cruzado de los peptidoglucanos lineales se realiza mediante una transpeptidasa PBP que también rompe una de – alanina terminal. Cuando las penicilinas y las cefalosporinas se unen a PBP, actúan como inhibidores competitivos. Además los cambios de forma celular de las bacterias ocurren tras la unión de penicilinas a varias PBP, finalmente, la lisis celular ocurre tras la liberación de mureínas hidrolasas, que degradan la pared celular preformada. Normalmente, la actividad de estas hidrolasas está suprimida. Los microorganismos mutantes deficitarios en esta capacidad autolítica son inhibidos, pero no destruidos por las penicilinas. La lisis por antibióticos depende también del pH y de componentes del medio, como el Mg^{++} , de ahí que los derivados de la penicilina puedan producir diversos cambios en las bacterias, como hinchamiento, alargado y formación de cuerpos grandes o, en condiciones óptimas, la lisis y la

destrucción. Estos cambios morfológicos pueden depender de que PBP se una al antibiótico b- lactámico, ya que éstas proteínas determinan diversas actividades. (2,3)

Las cefalosporinas son antibióticos b-lactámicos obtenidos originalmente a partir del hongo *Cephalosporium*. Estos antibióticos tienen el mismo mecanismo de acción de las penicilinas pero difieren en su espectro antibacteriano, resistencia a b-lactamasa y farmacocinética. Mientras que las son derivados del ácido 6-aminopenicilánico, las cefalosporinas lo son del ácido 7-aminocefalosporánico. (2,3)

El espectro antibacteriano de las cefalosporinas originales, denominadas de primera generación es similar al de las penicilinas resistentes a la penicilinasasa con una cobertura de gramnegativos ligeramente superior. Cefaclor, Cefuroxima (segunda generación) y Cefixima son activos contra *haemophilus influenzae*, un patógeno importante en los niños. Las cefalosporinas desarrolladas más recientemente, de tercera generación, son activas frente a un amplio espectro de microorganismos gramnegativos. entre ellos *Escherichia Coli* y especies de *proteus*, *Klebsiella Serratia* y *Enterobacter*. Las cefalosporinas, como Cefoxitina, Cefotetán y Moxalactam, son activas también contra *bacterioides fragilis*. Algunas cefalosporinas de segunda y tercera generación alcanzan suficiente concentración en el líquido cefalorraquídeo para tratar la meningitis causada por el agente de la enfermedad de Lyme y por microorganismos gramnegativos. (2,3)

3.2 QUIMICA DE LOS ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS:

Presentan un anillo de tiazolidina fijado a un anillo beta lactama que porta un grupo amino secundario (R-NH-). Los radicales acidicos pueden estar unidos al grupo amino, o separados, por amidasas bacterianas o de otro tipo. Las estructuras básicas similares que incorporan el anillo beta lactama son características de las cefalosporinas y las familias de la monobactama y carbapenema. La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo beta lactama es enzimáticamente fragmentado por las beta lactamasas bacterianas (penicilinasas), el producto que resulta, el ácido penicilóico, está desprovisto de actividad antibacteriana.(1,2,4)

La fijación de diferentes radicales R (bencilo –bencilpenicilina, fenoximetilopenicilina V, aminobencilo-ampicilina, carboxibencilo-carbencilina) al grupo amino del ácido 6-aminopenicilánico determina las propiedades farmacológicas esenciales de las moléculas resultantes.(2,4)

3.3 FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:

La absorción de Penicilina G desde el tracto gastrointestinal es incompleta y variable. Además la penicilina G se inactiva por el jugo gástrico, de modo que la penicilina V, que es más resistente al ácido, es la forma oral preferida, frente a microorganismos estreptocócicos. (2,3)

Se pueden obtener concentraciones que alcanzan 2 a 4 unidades /ml mediante inyección intramuscular o IV pero la misma dosis administrada por VO produce una concentración de solo unas 0,4 unidades/ml Dado que la inyección intramuscular de penicilina de cualquier tipo es dolorosa, solo se administran una o dos inyecciones diarias para tratar la faringitis estreptocócica o la neumonía neumocócica. Los pacientes gravemente enfermos deben recibir los compuestos penicilicos por vía IV debido a que los preparados por VO presentan una absorción menos fiable.(2,3)

La penicilina se elimina del organismo principalmente por aclaramiento renal rápido. En la insuficiencia renal grave (Cicr 10 ml/min) la hemivida aumenta de modo que el intervalo posológico se debe ampliar. La penicilina se secreta activamente por los túbulos renales. El probenecid, que bloquea el mecanismo de secreción tubular, se usa en ocasiones con la penicilina para prolongar su acción, tras la administración por VO o vía intramuscular. Dado que la hemivida de penicilina en pacientes con una función renal normal es, aproximadamente, de 30 min., esta indicada la administración cada 2 a 4 hrs. en caso de bacteriemia o infecciones graves.(2,3)

Los preparados de reposición, la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica, se pueden usar cuando se necesitan concentraciones sanguíneas sostenidas durante 10 días o más. Esta concentración es suficiente para tratar infecciones estreptocócicas o sífilis y para prevenir las infecciones estreptocócicas recurrentes en pacientes de alto riesgo. (2,3)

La penicilina se liga considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se distribuye de forma homogénea a la mayoría de las regiones del cuerpo. Alcanzan concentraciones adecuadas en los espacios pleural y sinovial, pero penetra mal en el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso. Sin embargo, la inflamación aumenta la permeabilidad meníngea, de modo que se pueden lograr concentraciones eficaces en las 24 horas siguientes a la administración.(2,3)

La toxicidad de la penicilina G es extremadamente baja pero dosis muy altas pueden producir crisis mioclónicas o alteración de la función plaquetaria con hemorragia. Esto es más probable que ocurra cuando se administran dosis superiores a 20 millones de U a personas con alteración en la función renal. El porcentaje de pacientes que desarrollan hipersensibilidad a la penicilina varía del 1 al 8 % en la población general, pero las reacciones se producen, en realidad en menos del 1 % de todos los tratamientos. Las reacciones son diversas, y van desde las anafilácticas inmediatas a manifestaciones tardías del tipo de la enfermedad del suero. Estas reacciones están mediadas por anticuerpos que se desarrollan frente a determinantes (menores) de penicilina que se combinan con las proteínas para formar haptenos. Tras la sensibilización del complejo hapteno-proteína, la administración del compuesto original puede inducir la reacción. (2,3)

Aunque las pruebas cutáneas con una mezcla de penicilina, peniciloato y otros determinantes menores pueden realizarlas los alergólogos, los clínicos deben basarse principalmente en una historia de reacción previa a la penicilina.

Es mejor estar preparado para una reacción anafiláctica siempre que se inyecte un antibiótico. Hay que suponer que los pacientes alérgicos a una penicilina serán alérgicos a todas, ya que son frecuentes las reacciones frente a compuestos con cadenas laterales diversas. Si se precisa penicilina en un paciente alérgico, se puede realizar la desensibilización empezando por administrar pequeñas cantidades por vía oral.(2,3)

Con las penicilinas más modernas aparecen otros efectos adversos mucho más probables, entre ellos se encuentra la leucopenia, la hepatitis (oxacilina), la nefritis intersticial (metecilina) la diarrea (preparados orales de ampicilina y amoxicilina) y la alteración de la función plaquetaria (carbenicilina, dicarcilina y metecilina). Las penicilinas imitan los tejidos e incluso las superficies endoteliales, de modo que hay que tener cuidado durante la administración por vía IV. Algunas penicilinas como la nafcilina, son especialmente propensas a provocar flebitis.(2,3)

La cefalexina, la cefradina, el cefaclor, el cefadroxil y la axetil cefuroxima se absorben después de la administración oral y pueden emplearse por ésta vía. La cefalotina y la cefapirina producen dolor cuando se administran mediante inyección intramuscular y por lo tanto debe usarse sólo por vía intravenosa. Los otros agentes pueden administrarse por intramuscular o intravenosa. (2,3)

La vía principal de excreción de las cefalosporinas es el riñón; por lo tanto debe modificarse la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal. El

probenecid retarda la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, pero no del moxalactam. La cefoperazona es una excepción, ya que se excreta en la bilis en forma predominante. La cefalotina, la cefapirina y la cefotaxima son desacetiladas in vivo y sus metabolitos tienen menos actividad antimicrobiana que los compuestos originales. Los metabolitos desacetilados también se excretan por los riñones. Ninguna de las otras cefalosporinas parece sufrir un metabolismo apreciable.(2,3)

Varias cefalosporinas penetran en el SNC en una concentración suficiente para ser útil en el tratamiento de la meningitis. Estas incluyen cefuroxima, moxalactam, cefotaxima, ceftriaxona y ceftioxizima. Las cefalosporinas también atraviesan la placenta y se encuentran en grandes concentraciones en el líquido sinovial y pericárdico. La penetración en el humor acuoso es bastante buena después de la administración sistémica de los agentes de tercera generación, pero su ingreso en el vítreo es deficiente.(2,3)

Existe cierta herencia que indica que pueden alcanzarse concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos grampositivos y ciertos gramnegativos después de sus administración sistémica. Las concentraciones en la bilis suelen ser altas; las máximas son las obtenidas con cefoperazona.(2,3)

Las cefalosporinas comparten todos los efectos tóxicos de las penicilinas. Aunque menos del 5% de los pacientes con una historia de reacción a la penicilina

reaccionarán a las cefalosporinas con erupciones, urticaria o anafilaxia, éstas se deben usar con precaución en éstas personas. Algunas cefalosporinas pueden causar reacciones tóxicas específicas; por ejemplo, es posible la aparición de reacciones tipo disulfiram y alteraciones hemorrágicas atribuibles a hipoprotrombinemia con fármacos que tengan el grupo abandonante de metiltiotetrazol (moxalactam, cefamandol, y cefoterazona), éstos agentes han caído en desuso debido a la clara posibilidad de aparición de ésas complicaciones que suponen un riesgo para la vida.(2,3)

3.4 PROTOTIPOS:

3.4.1 BENCILPENICILINA (PENICILINA G):

La penicilina G es el fármaco de elección para las infecciones causadas por neumococos, estreptococos, meningococos, estafilococos no productores de betalactamasa y gonococos. Treponema palidum y muchas espiroquetas. bacilus anthraxis y otros bacilos grampositivos, clostridios.(3,4)

Actinomyces, listeria y bacteroides (excepto bacteroides fragilis). La mayor parte de estas infecciones responden a dosis diarias de penicilina G 0.6 a 10 millones de unidades (0.36 a 6 g). Por lo general, ésta se administra mediante inyección intravenosa intermitente. No debe usarse por vía oral la penicilina G. La administración oral de penicilina G sólo está indicado en infecciones menores, por ejemplo, de las vías respiratorias o sus estructuras relacionadas, especialmente en niños (faringitis, otitis, sinusitis) en una dosis diaria de 1 a 4 gramos. La administración oral está sujeta a esta eficacia variable, en la cual no debe

confiarse para pacientes gravemente enfermos. Muchos gonococos han desarrollado resistencia a la penicilina, de modo que ésta no es por más tiempo un fármaco de primera elección en la gonorrea complicada. La penicilina G inhibe los enterococos, pero con frecuencia es necesaria la administración simultánea de un aminoglucósido para lograr los efectos bactericidas, por ejemplo, en la endocarditis enterocócica.(3,4)

3.4.2 PENICILINA G BENZATINICA:

Es una sal de muy baja hidrosolubilidad para inyección intramuscular que alcanza concentraciones bajas, pero prolongadas. Una sola inyección de 1.2 millones de U por vía intramuscular es un tratamiento satisfactorio de la faringitis estreptocócica betahemolítica. Una dosis similar administrada por la misma vía, pero una vez, cada 3 a 4 semanas proporciona una profilaxia satisfactoria contra la reinfección contra estreptococos betahemolíticos. La penicilina G benzatínica (2.4 millones de U por vía intramuscular una vez a la semana por 1 a 3 semanas) es eficaz en el tratamiento de la sífilis inicial o latente. Este nunca debe administrarse por vía oral. Se utiliza penicilina procaínica (600,000 U por vía intramuscular dos veces al día) de modo principal en la neumonía neumocócica no complicada.(3,4)

3.4.3 FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V):

Los espectros antimicrobianos de la penicilina G, y la penicilina V-fenoximetil (derivados) son muy similares a los microorganismos aerobios grampositivos.(3,4)

En comparación con la penicilina G, la única virtud en la penicilina V es su mayor estabilidad en un medio ácido, y, en consecuencia su mejor absorción en el tracto gastrointestinal, sobre la base de una dosis oral equivalente, el compuesto produce concentraciones plasmáticas dos a cinco veces mayores que las que se obtienen con penicilina G. La concentración sanguínea máxima en un paciente adulto después de una dosis oral de 500 mg es casi de 3 mg/ml una vez absorbida la penicilina V se distribuye en el organismo y se excreta por el riñón de la misma manera que la penicilina G.(3,4)

3.4.4 DICLOXACILINA:

Esta penicilina semisintética es muy resistente a la penicilinasas y ha demostrado ser efectiva contra infecciones causadas por cepas de staphylococcus aureus productoras de esta enzima. Esta es algo más activa que la oxacilina contra el staphylococcus aureus resistente a la penicilina G, sin embargo, no es tan potente como la penicilina G. La concentración plasmática máxima es de alrededor de 8 mg/ml 60 minutos después de una dosis intramuscular de 1 g. El 90% de la dicloxacilina se une a las proteínas plasmáticas. La dicloxacilina sódica se presenta para uso oral y parenteral. Las cápsulas y los comprimidos contienen 250 o 500 mg del fármaco y también se comercializan polvos para solución inyectable u oral. Sin embargo, debiera utilizarse el preparado inyectable por su absorción variable en el tracto gastrointestinal. Los niños deben recibir 100 a 200 mg/kg/día en dosis divididas de 4 a 6 horas.(3)

3.4.5 AMPICILINA:

La ampicilina es estable en ácido y se absorbe bien después de su administración oral. Una dosis oral de 0.5 g produce concentraciones plasmáticas máximas de 3 mg/ml en dos horas. La ingesta previa de alimentos produce una absorción menos completa. Se obtienen concentraciones plasmáticas de 7 a 10 mg/ml con la inyección intramuscular de 0.5 a 1 g de ampicilina sódica, respectivamente, en una hora; declinan en forma exponencial, con un tiempo medio de alrededor de 80 minutos. El deterioro renal grave resulta en una prolongación significativa de la persistencia plasmática de la ampicilina. El agente aparece en la bilis, entra en circulación enterohepática y se excreta con las heces en cantidades apreciables.(1,3)

La ampicilina se presenta para uso oral en cápsulas de 250 a 500 mg, para uso parenteral como sal sódica, como suspensión oral y gotas pediátricas (100 mg/ml). La dosis para adultos con infecciones de leves a moderadas es de 1 a 4 g diarios en dosis divididas cada 6 horas. En caso de infecciones graves es preferente su uso parenteral en dosis de 6 a 12 g diarios. En los neonatos las dosis varían de 25 hasta 200 mg/kg/día en tres dosis.(1,3)

3.5 CLASIFICACION DE LAS PENICILINAS:

1. Bencilpenicilinas

Penicilina G benzatínica

Penicilina G procaínica

Penicilina G sódica y potásica

2. Fenoximetilpenicilinas

Penicilina V

Ticarcilina (activa contra *Pseudomona auroginosa*)

3. Isoxasolipenicilinas (resistentes a la penicilinas del estafilococo)

Dicloxacilina

Meticilina

Floxacilina

Nafcilina

Oxacilina

Cloxacilina

4. De amplio espectro

Amoxicilina

Amoxicilina/clavunato potásico

Ampicilina

Ampicilina/sulbactam sódico.

Carbenicilina

3.6 CLASIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS:

3.6.1 CEFALOSPORINAS DE ESPECTRO REDUCIDO (PRIMERA GENERACION):

Cefadroxil

Cefazolina

Cefalexina

Cefalotina

Cefapirina

Cefradina

3.6.2 CEFALOSPORINAS DE ESPECTRO INTERMEDIO (SEGUNDA GENERACION):

Cefaclor

Cefamandol

Cefmetazol

Cefonicida

Ceforanida

Cefoxitina

Cefpodoxima

Cefprozil

Cefuroxima

Loracarbef.

3.6.3 CEFALOSPORINAS DE AMPLIO ESPECTRO (TERCERA GENERACION):

Cefixima

Cefoperazona

Cefotaxima

Cefotetán

Ceftacidima

Ceftizoxima

Ceftriaxona

Carbapenema

Monobactama.(1)

3.7 CEFALEXINA (BUCAL):

La cefalexina se absorbe a partir del intestino en grado variable, después de dosis orales de 500 mg, las concentraciones séricas son de 15 a 20 mg/mL. La cifra urinaria suele ser muy alta, pero la mayor parte de las concentraciones tisulares son variables, y, por lo general, más bajas que las séricas. Se administra oralmente en dosis de 0.25 a 0.5 g cuatro veces al día (15 a 30 mg/kg/día). La excreción es principalmente por filtración glomerular y secreción tubular en la orina. Los agentes bloqueadores de la secreción tubular, por ejemplo, probenecid, pueden aumentar los valores séricos de manera sustancial. En pacientes con una función renal alterada, la dosis debe reducirse.(1,4)

4.SUBSTITUTOS DE PENICILINAS PARA USO ALTERNATIVO:

4.1 MACROLIDOS- ERITROMICINA:

La eritromicina, un antibiótico hepatotóxico. Se usa para tratar infecciones pulmonares causadas por micoplasma. Legionella y microorganismos grampositivos en pacientes alérgicos a la penicilina. Además las especies de Chlamydia y Haemophilus son tratadas eficazmente.(5)

Los preparados con recubrimiento entérico y el estearato de eritromicina se absorben bien; la eritromicina suele alcanzar concentraciones eficaces en sangre

de 2 mg/ml o más en una hora aproximadamente. El fármaco difunde rápidamente a los tejidos y se distribuye por toda el agua corporal, aunque su penetración en el líquido cefalorraquídeo es mala. Su excreción es sobre todo gastrointestinal, entra al círculo enterohepático al excretarse a través de la bilis, con solo un 5% a un 15% de eliminación de la orina. Las molestias gastrointestinales son el efecto secundario más frecuente. Las reacciones alérgicas son muy raras.(1,2)

El estolato de eritromicina se puede tomar con alimento y proporciona concentraciones terapéuticas más duraderas que las dosis comparadas de eritromicina base. Sin embargo, se ha comunicado una mayor incidencia de ictericia colestática con este fármaco, especialmente en mujeres embarazadas y otros adultos, que con los ésteres de la eritromicina, por lo que es necesario tener precaución.(2)

4.2 TETRACICLINAS:

Las tetraciclinas tienen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque tienen poca actividad con los hongos.(3,4)

Las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica de las bacterias. El ribosoma bacteriano es su lugar de acción, pero pareciera que se requieren no menos de dos procesos para que estos antibióticos tengan acceso a los ribosomas de las bacterias. La mayor parte de las tetraciclinas se absorbe en forma adecuada pero incompleta en el tracto gastrointestinal. El porcentaje de absorción de una dosis

oral es mínimo para la clortetraciclina (30%) , intermedio para oxitetraciclina (60 a 80%), y alto para doxiciclina (95%). El porcentaje que no se absorbe aumenta a medida que se incrementa la dosis. La mayor parte de la absorción tiene lugar en el estómago y en el intestino delgado alto, siendo mayor en estado de ayuno; es mucho menos completa en las regiones inferiores del tracto intestinal. La absorción de estos fármacos se ve alterada con la ingestión de productos lácteos, sales de calcio, magnesio y hierro. Todas las tetraciclinas se excretan por orina y por heces; el riñón es la vía principal para la mayoría de ellas. El estado de la función renal afecta en forma significativa su excreción ya que la depuración renal de estos fármacos se realiza por filtración glomerular. La doxiciclina no se elimina a través de las mismas vías que las otras tetraciclinas cuando se usan dosis convencionales, y no se acumula en forma significativa en la sangre de los individuos con insuficiencia renal. Por consiguiente, es una de las tetraciclinas más seguras para el tratamiento de infecciones extrarrenales en esas personas. Esta se excreta en las heces , en su mayor parte como un conjugado inactivo o tal vez como un quelato, por esto es que tiene un impacto menor sobre la flora intestinal. Su vida media puede ser de 16 a 7 horas acortándose con pacientes con ingesta de barbitúricos o fenitoína. Las tetraciclinas se presentan para uso oral, por lo general en cápsulas y a veces en forma de comprimidos, en dosis individuales que oscilan entre 50 y 500 mg según el preparado. Los preparados inyectables están diseñados para su uso intravenoso o intramuscular, estos últimos con anestésico local, estos preparados se usan para los casos en los que se quiera evitar náuseas o vómito.(1,3,4)

Dentro de los efectos tóxicos de las tetraciclinas están los gastrointestinales como pirosis, malestar epigástrico, náuseas y vómito, también puede producirse diarrea. Otro efecto menos frecuente es la fototoxicidad, hepatotoxicidad. Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en pacientes con nefropatía. Los niños que reciben tratamiento prolongado o breve pueden desarrollar una coloración marrón en las piezas dentarias.(1,2,3)

4.3 LINCOSAMIDAS: LINCOMICINA

La lincomicina es un antibiótico elaborado a partir del *Streptomyces lincolnensis*. La clindamicina es un sustituto clorado que se deriva de la lincomicina.(1,3,4)

La lincomicina es similar a las eritromicinas en cuanto a su actividad, pero hay pocas indicaciones válidas para su uso. La clindamicina es más potente.(1,3,4)

4.3.1 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:

Muchos cocos grampositivos se inhiben con las lincomicinas, 0.5 a 5 mg/mL. Los enterococos, *Haemophilus*, *Neisseriae* y *Mycoplasma* suelen ser resistentes (en comparación con las eritromicinas). Aún cuando las lincomicinas tienen poca o ninguna acción sobre la mayor parte de las bacterias gramnegativas. *Bacteroides* y otros anaerobios suelen ser susceptibles. Las lincomicinas inhiben la síntesis de proteínas al interferir con la formación de los complejos de inicio y con las reacciones de translocación de aminoácidos. El

receptor para las lincomiinas en la unidad 50S del ribosoma bacteriano es un rRNA 23S, quizás idéntico al receptor para eritromiinas, así, estos dos tipos de fármacos pueden bloquearse unos a otros en la fijación y es posible que también interfieran unos con otros. La resistencia a las lincomiinas parece ser lenta, quizá como resultado de una mutación cromosómica. La resistencia mediada por plásmidos no se ha establecido con certeza. La resistencia a las lincomiinas es frecuente entre estreptococos, neumococos y estafilococos. Por lo regular, las cepas de *Clostridium difficile* son resistentes.(1,4)

4.3.2 FARMACOCINETICA:

Las dosis orales de clindamicina 0.15 a 0.3 g cada seis horas (10 a 20 mg/kg/día par los niños) originan concentraciones séricas de 2 a 3 mg/ml. La clindamicina por vía intravenosa, 600 mg cada ocho horas, proporciona concentraciones de 5 a 15 mg/ml. El fármaco se distribuye ampliamente en el cuerpo, pero al parecer no llega al sistema nervioso central en concentraciones importantes. Se fija aproximadamente en 90% de las proteínas. La excreción se efectúa de modo principal a través del hígado, bilis y orina.(1,2,4)

4.3.3 USOS CLINICOS:

Probablemente, la indicación más importante para la clindamicina es el tratamiento de infecciones anaerobias graves originadas por bacteroides y otros anaerobios que con frecuencia participan en las infecciones mixtas. La clindamicina, en ocasiones en combinación con un aminoglucósido, se utiliza para tratar heridas penetrantes de abdomen e intestino; infecciones que se originan en

las vías genitales femeninas, por ejemplo, aborto séptico y abscesos pélvicos; o bien neumonía por aspiración. Las lincomicinas no son eficaces en la meningitis.
(1,4)

4.3.4 EFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos frecuentes son la diarrea, náusea y exantemas cutáneos. En ocasiones se presentan función hepática alterada (con o sin ictericia) y neutropenia. Después de la administración de clindamicina se han presentado diarrea intensa y enterocolitis, lo que implica una grave limitación en su uso.(1,4)

La colitis relacionada con los antibióticos que ha seguido a la administración de clindamicina y otros fármacos se origina por *Clostridium difficile* toxigénico. Es poco frecuente que este microorganismo forme parte de la flora fecal normal, pero no se afecta durante la administración de los antibióticos orales. Se desarrolla en grandes cantidades en el colon sigmoide y secreta una toxina necrotizante que ocasiona colitis pseudomembranosa. Esta complicación potencialmente mortal debe identificarse con rapidez y tratarse con vancomicina oral, en dosis de 0.5 g 4 a 6 veces al día o metronidazol. La variaciones en la prevalencia local de *Clostridium difficile* pueden explicar las grandes diferencias en la incidencia de colitis relacionada con antibióticos.(1,2)

5. METRONIDAZOL:

El metronidazol se introdujo originalmente como agente oral frente a trichomonas y es eficaz también en el tratamiento de amibiasis y giardiasis. Una forma intravenosa del metronidazol sirve para tratar infecciones graves por bacterias anaerobias (como bacteroides fragilis). Las propiedades antimicrobianas del metronidazol parecen deberse a un intermedario parcialmente reducido. Su mecanismo de acción puede ser la ruptura del ADN. El fármaco difunde bien a todos los tejidos, entre ellos el sistema nervioso central. La toxicidad comprende molestias gastrointestinales, tromboflebitis, convulsiones, neuropatía periférica y reacción tipo disulfiram al etanol. Puede ser mutágeno y carcinógeno potencial.

(1,2)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7ª. Edición Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986.
2. W.C. Bowman. FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª. Ed. Editorial Interamericana. México D.F. 1984.
3. Goth. FARMACOLOGIA CLINICA. 12ª. Ed. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1990.
5. Levine, R. FARMACOLOGIA, 2ª. Edición, Ed. Salvat, Barcelona 1982

UNIDAD III

OTROS QUIMIOTERAPICOS DE INTERES MEDICO

OBJETIVO: El lector enunciará en forma breve, los diferentes grupos de medicamentos que se emplean contra la enfermedad infecciosa, parasitaria o tumoral.

1. ANTIVIRALES:

1.1 ACICLOVIR:

El aciclovir es un análogo sintético de la guanina con actividad inhibitora contra los miembros de la familia del herpes virus, incluyendo herpes simple tipos 1 y 2.

El aciclovir se fosforila preferencialmente por la timidinacinasas que está codificada por el virus del herpes simple y, después de su fosforilación, el trifosfato de aciclovir resultante interfiere con el DNA polimerasa del herpes virus y con la replicación del DNA viral.(1)

1.2 AMANTADINA:

El clorhidrato de amantadina y el clorhidrato de rimantadina inhiben al virus influenza A al impedir la pérdida de su recubrimiento en las células del huésped. In Vitro son eficaces frente a los virus influenza y de la rubéola. Clínicamente, tienen valor como agentes profilácticos para la infección por virus influenza A2 y, si se usa en los días siguientes, como tratamiento de la infección precoz. La

amantadina reduce la duración de la enfermedad clínica y disminuye los síntomas sistémicos. También tiene cierto efecto terapéutico en el parkinsonismo.(1,2)

La amantadina puede producir síntomas en el sistema nervioso central, entre ellos; nerviosismo, dificultades de concentración, insomnio, y rara vez, convulsiones de gran mal. La neurotoxicidad aumenta por la ingestión concomitante de antihistamínicos y cafeína. Los efectos secundarios de la rimantidina centrales son menos frecuentes. La dosis de ambos fármacos se debe disminuir en caso de insuficiencia renal. La amantadina se presenta en cápsulas de 100 mg y en jarabe (50 mg/ 5 ml) para tomar una o dos veces al día.(1)

2. ANTIMICOTICOS:

2.1 ANFOTERICINA B:

Las anfotericinas A y B son antibióticos antimicóticos producidos por *Streptomyces nodosus* y purificados en 1956. La anfotericina A no se utiliza en tratamientos.(5)

La anfotericina B es un macrólido polieno anfoterito, es insoluble en agua, inestable a 37°C, pero permanece estable en semanas a 4°C.(5)

En dosis de 0.1 a 0.8 mg/ml inhibe in Vitro a *Histoplasma capsulatum*, *cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Cándida albicans*, entre otros. No tiene efecto sobre las bacterias. Estos fármacos se fijan firmemente al ergosterol en la membrana celular del hongo, ésta se altera mediante la formación de poros

de anfotericina perdiéndose las macromoléculas celulares y los iones, lo que origina un daño irreversible. La anfotericina se absorbe mal en las vías gastrointestinales, por lo que administrada por vía oral solo tiene eficacia sobre los hongos del lumen del intestino, pero no sirve vía sistémica. La inyección intravenosa de 0.6 mg/kg/día origina concentraciones de 0.3 a 1 mg/ml en sangre.(5)

La anfotericina se fija en un 90% a las proteínas plasmáticas, ésta se excreta con lentitud por varios días a través de la orina. Sólo alcanza el 2 al 3% en concentración sanguínea en el líquido cefalorraquídeo. (3,4)

La anfotericina es administrada IV durante 4 a 6 horas desde 1 a 5 mg/día incrementando cada vez 5 mg hasta llegar a 0.4 a 0.7 mg/kg/día. (1,3)

La administración de anfotericina B ocasiona escalofríos, fiebre, vómito y dolor de cabeza, disminuyéndose con la administración de aspirinas, antihistamínicos, fenotiacinas y corticosteroides. Generalmente provoca alteración en la función renal, hepatotoxicidad y anemia. (1,2,3)

2.2 MICONAZOL:

Se ha utilizado por largo tiempo como crema al 2% en la dermatofitosis y en la candidiasis vaginal que no responden a la nistatina tópica. También se administra vía intravenosa (30 mg/kg/día en micosis diseminadas, dentro de sus

principales reacciones adversas se encuentran: hiperlipidemia, vómito, hiponatremia, tromboflebitis, trastornos hematológicos, y otros.(1,3)

3. ANTISEPTICOS INTESTINALES:

3.1 FURAZOLIDONA:

Los nitrofuranos (grupo al que pertenece la furazolidona) son bacteriostáticos y bactericidas tanto para grampositivos y gramnegativos. Esta se absorbe bien después de su ingestión, pero se metaboliza y excreta tan rápidamente que no queda tiempo a su acción antibacteriana sistémica. Se excreta por orina ya sea por filtración glomerular o secreción tubular. Se administran 400 mg/día por vía oral (5 a 8 mg/kg/día en niños), puede reducir la diarrea en el cólera y quizás acorte la excreción de vibrios. No suele ser eficaz en el tratamiento de la shigelosis. Puede producir anorexia, náusea, vómito, exantemas cutáneos, infiltración pulmonar y reacciones de hipersensibilidad, principalmente.(1,2,4)

3.2 ANTISEPTICOS URINARIOS: (Acido nalidíxico):

Muchos antimicrobianos se excretan en altas concentraciones en la orina. Por tanto, las dosis muy inferiores a las que se necesitan para lograr efectos sistémicos pueden ser terapéuticas en infecciones de vías urinarias. En ocasiones, cursos breves o incluso dosis únicas de fármacos como sulfonamidas, algunas penicilinas, aminoglucósidos o fluoroquinolonas, pueden curar las infecciones agudas de vías urinarias.(2,4)

En cambio los antisépticos urinarios son fármacos que presentan actividad antibacteriana en la orina pero que tienen poco o ningún efecto antibacteriano sistémico. Su utilidad se limita a infecciones de vías urinarias. (2,4)

El ácido nalidíxico, primera quinolona antibacteriana, se puso a la venta en 1963. No está fluorado y, por tanto, se excreta demasiado rápido para tener efectos antibacterianos sistémicos. (2,4)

3.2.1 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:

El ácido nalidíxico inhibe muchas bacterias gramnegativas in Vitro, en concentraciones de 1 a 20 mg/mL. Son necesarias concentraciones mucho mayores para inhibir a los microorganismos grampositivos. La mayor parte de las cepas de E. Coli se inhibe, así como algunas cepas de Enterobacter, Klebsiella y Proteus. Pseudomonas suele ser resistente. (2,4)

Al igual que todas las quinolonas, el ácido nalidíxico bloquea la síntesis del DNA en las bacterias mediante la inhibición de la DNA girasa. (2,4)

Los microorganismos resistentes aparecen con rapidez durante el tratamiento, tanto por la selección de los mutantes resistentes al fármaco en la población, como por la superinfección con microorganismos resistentes al fármaco de otras cepas o especies. La resistencia al ácido nalidíxico mediada por plásmidos no se ha demostrado. No hay resistencia cruzada con otros antimicrobianos. (2,4)

3.2.2 FARMACOCINETICA:

Después de sus administración oral, los fármacos se absorben con facilidad en el intestino, se metabolizan rápidamente y se excretan. Así, no hay una acción antibacteriana sistémica importante. Aproximadamente 20% del fármaco absorbido se excreta en la orina de forma activa, y un 80% en forma inactiva como conjugado del glucorónido. Las concentraciones de fármaco activo en la orina alcanzan 50 a 200 ug/ml.(3,4)

3.2.3 USOS CLINICOS:

La única indicación para estas sustancias es la infección de vías urinarias por microorganismos coliformes. La dosis de ácido nalidíxico para adultos es de 1 gr. por vía oral 4 veces al día por 1 a 2 semanas (niños 30 a 60 mg/kg/día). (4)

3.2.4 REACCIONES ADVERSAS:

El ácido nalidíxico excretado en la orina puede dar origen a pruebas falsas positivas de glucosa, pero también puede originar hiperglucemia y glucosuria verdaderas. Se presentan trastornos gastrointestinales ocasionales, exantemas cutáneos, sensibilización a la luz solar, trastornos visuales y estimulación del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones. (2-4)

4. ANTITUBERCULOSOS:

4.1 ESTREPTOMICINA:

Es aislada a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*. La actividad antimicrobiana de la estreptomicina es típica de los demás aminoglucósidos, así como los mecanismos de resistencia. El surgimiento de resistencia de un microorganismo aislado, al parecer susceptible, tiende a ser rápido, de modo que el tratamiento con estreptomicina como único fármaco suele limitarse a 5 días.(1)

En la actualidad, son escasas ocasiones en la que se elige la estreptomicina para el tratamiento inicial de la tuberculosis. En tuberculosis avanzada, diseminación miliar, meningitis o afecciones orgánicas graves, puede administrarse estreptomicina en dosis de 0.5 a 1 g inyectada por vía intramuscular en combinación con otros antimicobacterianos. Este tratamiento se sigue por varias semanas o meses, al principio diariamente y posteriormente dos veces por semana. Dentro de las reacciones adversas que genera, se pueden mencionar: fiebre, exantemas cutáneos, vértigo y pérdida del equilibrio, principalmente.(1,2)

4.2 ISONIACIDA:

A concentraciones inferiores de 1 mg/ml destruye el bacilo tuberculoso en división activa e inhibe el crecimiento in Vitro. Se supone que el fármaco inhibe la síntesis de ácido micólico. Es un bactericida para poblaciones extracelulares en las cavidades corporales y también es activa frente a micobacterias intracelulares, aunque las destruye con menos facilidad. En casos en los que se sospeche de

resistencia al fármaco se recomienda la combinación de la isoniacida con dos fármacos no aplicados previamente.(1,2)

Se absorbe muy rápido desde el tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente por el organismo y penetra con eficacia en el líquido cefalorraquídeo. Se acetila principalmente, los metabolitos se excretan por riñón. Se administra en adultos a dosis de 5 a 10 mg/kg una vez al día con una dosis máxima de 300 mg. Se puede administrar parenteralmente también. Sus efectos adversos son: neuritis periférica, alteraciones sensoriales, necrosis hepática, reacciones artríticas y alteraciones hematológicas. La nefrotoxicidad se puede prevenir con piridoxina. Se aconseja suspender el tratamiento a pacientes que presenten dolor abdominal, náuseas o ictericia.(1,3)

4.3 ETAMBUTOL:

Aunque es bacteriostático, es muy eficaz en combinación con otros fármacos (isoniacida) en el tratamiento de la tuberculosis. Puede afectar la síntesis de ARN en la célula del microorganismo. La resistencia secundaria en pacientes tratados previamente es baja.(1)

El principal efecto secundario del etambutol es una neuritis óptica dependiente de la dosis, que se manifiesta como pérdida de la agudeza visual y alteraciones en la percepción del color. Estas reacciones son reversibles y no suelen aparecer cuando la posología se limita a una dosis diaria de 15 mg/kg. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se excreta en gran parte sin

modificar por el riñón. En consecuencia su hemivida se prolonga en los pacientes con insuficiencia renal; en este caso la dosis se debe reducir a 5-8 mg/kg, el fármaco no atraviesa normalmente la barrera hematoencefálica, pero puede hacerlo cuando las meninges están inflamadas.(1,3,4)

5. ANTIPROTOZOARIOS:

5.1 METRONIDAZOL:

El tratamiento farmacológico de la amibiasis moderadas a graves se consigue mejor con metronidazol, que es inocuo, barato y eficaz en las formas intra y extraintestinales de la enfermedad. El fármaco destruye también *Trichomonas* y *Giardia*. El metronidazol actúa como receptor artificial de electrones tras acumularse dentro de la célula en forma reducida. Esto desvía a los electrones de las vías normales de los protozoos. El metronidazol altera también la capacidad del ADN para funcionar como molde. Aunque es activo frente a quistes y trofozoítos, el metronidazol es más eficaz en la amibiasis sintomática o invasiva. También lo es en el tratamiento del absceso amibiano del hígado, pero puede haber complicaciones que pueden ser atribuibles al tamaño y posición del absceso y no a una falta de actividad del fármaco. Sin embargo algunos recomiendan el uso de dehidroemetina cuando no hay una mejoría clínica espectacular en las primeras 72 horas del tratamiento de metronidazol. Los efectos secundarios de éste comprenden: síntomas gastrointestinales, estomatitis, una reacción tipo disulfiram con el etanol, un cambio de color de la orina y raras veces neuropatía. No se debe usar en el embarazo. Se toma en comprimidos de

250 a 500 mg. También existe en solución para su administración por vía IV a personas que no puedan tomar medicación oral.(1,3,4)

5.2 CLOROQUINA:

La cloroquina se usa para la quimiosupresión y el tratamiento de varios tipos de paludismo, excepto para cepas *Plasmodium falciparum* que son resistentes a este fármaco de forma parcial o completa. También se utiliza en el tratamiento de amibiasis hepática. La hidroxicloroquina, derivado de la cloroquina, es casi idéntica a lo referente a propiedades, y puede usarse si no se dispone de ésta.(3,4)

5.2.1 QUIMICA Y FARMACOCINETICA:

La cloroquina es una 4-aminoquinilina sintética formulada como sal de fosfato para uso oral, y como clorhidrato para uso parenteral. Se absorbe con rapidez y casi por completo en las vías gastrointestinales alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (50 a 65% se fija en las proteínas) en aproximadamente tres horas, y se distribuye rápidamente en el hígado, bazo, pulmones, leucocitos y tejidos que contienen melanina. Debido a su concentración en estos tejidos, tiene un evidente volumen de distribución muy grande de aproximadamente 13 000 L. Desde estos sitios se libera y metaboliza con lentitud, se excreta en la orina con una vida media de 3 a 5 días. La excreción renal aumenta por acidificación de la orina.(3,4)

Debido a su volumen muy grande de distribución, debe proporcionarse una dosis de carga cuando se requiere alcanzar con urgencia un eficaz valor plasmático esquizotocida de cloroquina, para el tratamiento de ataques agudos. El fármaco se absorbe de modo adecuado después de su inyección intramuscular, pero para evitar toxicidad que pone en peligro la vida, debe administrarse en varias dosis pequeñas. De manera alternativa, puede administrarse cloroquina, por vía parenteral por medio de una infusión intravenosa. La concentración plasmática que es terapéuticamente eficaz parece ser de aproximadamente 30 mg/L contra *plasmodium falciparum* y 15 mg/L contra *plasmodium vivax* sensible.(2,4)

5.2.2 ACCIONES ANTIPALUDICAS Y FARMACOLOGICAS Y RESISTENCIA:

ACCION ANTIPALUDICA:

La cloroquina es un esquizotocida sanguíneo sumamente eficaz, y constituye la 4-aminoquinolina que se utiliza en mayor medida para prevenir o erradicar los ataques del paludismo por *plasmodium vivax*, *ovale malariae* y *falciparum* sensibles. También es moderadamente útil con los gametocitos de *plasmodium vivax*, *ovale* y *malariae*, pero no contra los *plasmodium falciparum*. La cloroquina no es activa contra los *plasmodium preeritocíticos*, y no permite efectuar curas radicales de las infestaciones por *plasmodium vivax* u *ovale* debido a que no elimina las etapas hepáticas persistentes de éstos parásitos.(3,4)

MECANISMO DE ACCION ANTIPALUDICA:

El mecanismo exacto de acción antipalúdica no se ha determinado. La cloroquina puede actuar bloqueando la síntesis enzimática de DNA y RNA tanto en células de mamíferos como de protozoarios, y formando un complejo con DNA que evita la replicación o transcripción del RNA. Dentro del parásito, el fármaco se concentra en las vacuolas y aumenta el pH de estos organelos, interfiriendo con la propiedad del parásito para metabolizar y utilizar la hemoglobina eritrocítica. También se ha propuesto que interfiere con el metabolismo de los fosfolípidos dentro del parásito. La toxicidad selectiva para los parásitos palúdicos depende de un mecanismo de concentración de cloroquina en eritrocitos normales es de 10 a 20 veces mayor en el plasma; en los eritrocitos parasitados, el valor es de aproximadamente 25 veces mayor que en los eritrocitos normales.(4)

RESISTENCIA:

Los parásitos resistentes a la cloroquina al parecer expelen ésta mediante una bomba de P-glucoproteínas de membrana. La bomba puede inhibirse y revertir la resistencia mediante varias sustancias, incluyendo verapamil y desipramina.(2,4)

ACCIONES FARMACOLOGICAS:

Aún cuando la cloroquina tiene acción antiinflamatoria, se desconoce su mecanismo de acción en trastornos autoinmunitarios.(4)

5.2.3 USOS CLINICOS:

ATAQUES AGUDOS DE PALUDISMO:

La cloroquina suele terminar con la fiebre (en 24 a 48 horas) y eliminar la parasitemia (en 48ª 72 horas) en ataques agudos de paludismo por plasmodium vivax, ovale y malariae, y en el paludismo debido a cepas no resistentes de plasmodium falciparum. Para curar el paludismo originado por plasmodium vivax y ovale, deben administrarse de modo concomitante primaquina con cloroquina para erradicar las etapas hepáticas persistentes.(3,4)

QUIMIOPROFILAXIA:

La cloroquina es el fármaco preferido para la profilaxia contra todos los tipos de paludismo, excepto en las regiones donde plasmodium falciparum es resistente a las 4-aminoquinolinas.(3,4)

AMIBIASIS:

La cloroquina se utiliza con emetina como tratamiento alternativo para los abscesos hepáticos amébicos.(4)

TRANSTORNOS INMUNITARIOS:

Cuando se utiliza diariamente en dosis altas durante varios meses, la cloroquina ha sido útil en el tratamiento de los trastornos autoinmunitarios.(4)

5.2.4 EFECTOS ADVERSOS:

Los pacientes suelen tolerar bien la cloroquina cuando se utiliza para la profilaxia (incluyendo el uso prolongado) o tratamiento del paludismo. Son poco frecuentes los síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza leve, prurito (especialmente en individuos negros), anorexia, malestar general, visión borrosa y urticaria. El tomar el fármaco después de las comidas puede reducir algunos de los efectos adversos. Reacciones inusuales incluyen hemólisis en sujetos con deficiencia de G6PD, audición alterada, confusión, psicosis, convulsiones, discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas e hipotensión.(2,4)

En teoría, una dosis total acumulativa de 100 g puede contribuir al desarrollo de retinopatía irreversible, ototoxicidad y miopatía. Se recomiendan evaluaciones oftalmológicas y neuromusculares básicas y periódicas de seguimiento si se utiliza cloroquina por más de cinco años. El desarrollo de cambios retinianos o del campo visual y debilidad muscular, requiere la suspensión del fármaco.

Las inyecciones intramusculares de gran volumen (10mg/kg) o las infusiones intravenosas rápidas pueden originar hipotensión intensa y paros respiratorio y cardíaco.(4)

5.2.5 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

La cloroquina está contraindicada en pacientes con soriasis o porfiria, en quienes puede precipitar ataques agudos de estas enfermedades. No debe combinarse con otros fármacos que se sabe ocasionan dermatitis. No debe

administrarse en presencia de anomalías retinianas o del campo visual, a menos que los beneficios superen los riesgos.(3,4)

La cloroquina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o trastornos neurológicos o hematológicos. Algunos antiácidos y antidiarreicos interfieren con la absorción de la cloroquina y no deben tomarse antes de que hayan transcurrido aproximadamente cuatro horas después de la administración de cloroquina.(3,4)

Los niños pequeños pueden tomar con seguridad cloroquina oral.(3,4)

6. ANTIHELMINTICOS:

6.1 MEBENDAZOL:

El mebendazol es un bencimidazol sintético que tiene un amplio espectro de actividad antihelmíntica y baja incidencia de efectos adversos.(3,4)

6.1.1 QUIMICA Y FARMACOCINETICA:

Se absorbe menos del 10% del mebendazol administrado por vía oral. El fármaco absorbido se fija a las proteínas, se metaboliza con rapidez (principalmente en el hígado, a metabolitos inactivos) y se excreta en su mayor parte en la orina, ya sea inalterado o como derivado descarboxilado, en 24 a 48 horas . Además una porción del fármaco absorbido y de sus derivados se excreta en la bilis. La absorción aumenta cuando el fármaco se ingiere con alimentos grasos.(4)

6.1.2 ACCIONES ANTIHELMINTICAS Y EFECTOS FARMACOLOGICOS:

El mebendazol inhibe la síntesis microtubular en los nematodos, deteriorando así de manera irreversible la captación de glucosa. Como resultado los parásitos intestinales se inmovilizan o mueren lentamente, y es posible que su depuración de las vías gastrointestinales no sea completa sino hasta varios días después del tratamiento. La eficacia del fármaco varía según el tiempo de tránsito gastrointestinal, la intensidad de la infestación, y el hecho de que el fármaco se mastique o no, así como quizá de acuerdo con la cepa del parásito. El fármaco mata huevecillos de uncinarias, ascarias y trichuris.(1,4)

En el ser humano el mebendazol es casi inerte. No se han encontrado datos de carcinogenicidad o teratogenicidad.(4)

6.1.3 USOS CLINICOS:

Esta sustancia puede tomarse antes o después de los alimentos; las tabletas deben masticarse antes de deglutirse. Los índices de curación disminuyen en pacientes que sufren hipermotilidad gastrointestinal. Para el tratamiento de triquinosis, enfermedad hidatídica y dracontiasis, el fármaco debe tomarse con alimentos que contengan grasa, lo cual aumenta su absorción.(4)

INFESTACION POR OXIUROS: Administre 100 mg una vez y repita la dosis de 2 a 4 semanas. La misma dosis se usa para niños y adultos.(4)

ASCARIS LUMBRICOIDES, TRICHURIS TRICHIURA, OXIUROS Y TRICHOSTRONGYLUS: Se usa una dosis de 100 mg, dos veces al día, durante tres días para adultos y niños mayores de 2 años. El tratamiento se puede repetir durante 2 a 3 semanas. El mebendazol es particularmente útil en infestaciones mixtas con estos parásitos.(4)

ENFERMEDAD HIDATIDICA: Con el mebendazol se comunica una mejoría subjetiva en la mayoría de los pacientes, con datos de involución de quistes en algunos; en otros individuos, en particular después del seguimiento a largo plazo, los quistes han continuado creciendo o se han identificado como viables. (4)

OTRAS INFECCIONES: Para el tratamiento de la capilariasis intestinal, el mebendazol es un fármaco alternativo, a una dosis de 400mg/día, en dosis divididas durante 21 o más días.(4)

En la triquinosis, informes limitados sugieren eficacia terapéutica contra parásitos adultos en las vías intestinales, larva migrans y larvas en los músculos. Se ha recomendado el siguiente esquema de tratamiento para adultos: 600 mg al principio, incrementándose gradualmente durante los próximos tres días de 1200 a 1500 mg, y continuado con la administración de la dosis máxima por 10 días. Las dosis diarias deben administrarse en tres dosis divididas.(3,4)

Se ha administrado mebendazol a dosis de 300 mg dos veces al día por tres días, en el tratamiento de la teniasis, con efectividad variable. En el

tratamiento de infestación por *tenia solium*. el mebendazol tiene una ventaja teórica sobre la niclosamida.(4)

También puede ser utilizado para el tratamiento de estrogiloidiasis, dracontiasis, filarisis, loiasis , oncocercosis y gnatostomiasis.(4)

6.1.4 REACCIONES ADVERSAS:

La dosificación del mebendazol de baja dosis durante 1 a 3 días para el tratamiento de las infestaciones intestinales por nemátodos, ha estado casi libre de efectos adversos, incluso en pacientes debilitados. Con poca frecuencia se ha informado náusea leve, vómito, diarrea y dolor abdominal, aunque son más frecuentes en niños muy parasitados por *Ascaris*. Cefalea leve, mareos y regiones de hipersensibilidad son infrecuentes. Se ha informado transmisión oral de *Ascaris* en niños menores de 5 años.(4)

Los efectos adversos ocasionales relacionados con el tratamiento de la enfermedad hidatídica mediante dosis altas de mebendazol, son prurito, exantema eosinofilia, neutropenia reversible, dolor músculo esquelético, fiebre y dolor agudo en la zona de los quistes. Algunos de estos datos quizá se deban a la fragmentación o rotura de los quistes, con la liberación de antígenos. Se han informado irritación gástrica, tos, anomalidades transitorias de la función hepática, alopecia, glomerulonefritis y algunos casos de agranulocitosis inducida con el fármaco.(2,4)

6.1.5 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

En la enfermedad parenquimatosa hepática grave, el mebendazol se destoxifica de manera deficiente y debe utilizarse con precaución. El fármaco está contraindicado en el primer trimestre de embarazo; se prefieren sustancias alternativas cuando el embarazo está en etapa más avanzada. El mebendazol debe usarse con precaución en niños menores de un año de edad, debido a la experiencia limitada y a comunicaciones poco frecuentes de convulsiones en este grupo de edad. El uso concomitante de carbamacepina puede reducir los valores plasmáticos del mebendazol y el uso concurrente de cimetidina puede incrementar sus valores plasmáticos.(4)

6.2 NICLOSAMIDA:

La niclosamida es un fármaco de elección para el tratamiento de la mayor parte de las infestaciones por tenias (4)

6.2.1 QUIMICA Y FARMACOCINETICA:

La niclosamida es un derivado de la salicilamida. Al parecer, se absorbe en cantidad mínima o nula en las vías gastrointestinales; ni el fármaco ni sus metabolitos han sido rescatados de sangre u orina.(3,4)

6.2.2 ACCIONES ANTIHELMINTICAS Y EFECTOS FARMACOLOGICOS:

Después de su administración oral en animales y seres humanos, no se han observado anomalías hematológicas, renales o hepáticas.(3,4)

Los escólex y segmentos de los cestodos, pero no los huevecillos, se destruyen con rapidez al contacto con la niclosamida. Esto puede deberse a la inhibición de la fosforilación oxidativa del fármaco o a su propiedad estimulante de la ATPasa. Con la muerte del parásito, el escólex se libera de la pared intestinal y comienza así la digestión de los segmentos.(3,4)

Los linfocitos periféricos humanos muestran incremento de clastogenicidad y aberraciones cromosómicas relacionadas con la dosis.(4)

6.2.3 USOS CLINICOS:

La dosis para adultos es de 2 g. A los niños que pesen más de 34 kg, se les administran tres tabletas; de 11 a 34 kg, dos tabletas y menores de 11 kg una tableta (de 500 mg). La niclosamida debe administrarse por la mañana, con el estómago vacío. Las tabletas deben masticarse bastante y luego deglutirse con agua. El paciente puede comer dos horas después. En el tratamiento de las infestaciones con tenias grandes, los segmentos pueden continuar evacuándose por varios días debido a la peristalsis normal.(3,4)

TAENIA SAGINATA, TAENIA SOLIUM Y DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM:

Una sola dosis de niclosamida origina índices de curación mayores de 85% para *Diphyllobothrium latum*, y cerca de 95% para *T. Saginata*. Probablemente sea igualmente eficaz para *T. Solium*, pero debe practicarse una purga eficaz dos horas después del tratamiento, para eliminar todos los segmentos maduros antes de que puedan liberarse los huevecillos. El paciente debe ser vigilado para

asegurarse que la evacuación se presente pronto. En las teniasis, si el escólex no se encuentra o no se buscó después del tratamiento, puede pensarse que se ha logrado la curación sólo si no han reaparecido segmentos regenerados después de 3 a 5 meses.(4)

HYMENOLEPIS SANA:

Aunque la niclosamida es eficaz contra los parásitos adultos en la luz del intestino, no tiene efectividad contra los cisticercoides incluidos en las vellosidades. Por tanto, para que el fármaco tenga éxito, debe administrarse hasta que todos los cisticercoides hayan emergido (cerca de 4 días). Por tal razón, el curso mínimo del tratamiento debe ser de siete días; algunos investigadores repiten el curso cinco días después: El índice general de curación con niclosamida es de cerca del 75%.(4)

OTRAS TENIAS:

Los resultados han sido promisorios en el tratamiento de pacientes con infestaciones por Hymenolepis diminuta y Dipylidium caninum. La mayoría de los pacientes sana con un curso de siete días de tratamiento, algunos requieren de un segundo tratamiento.(4)

6.2.4 INFESTACIONES POR DUELA INTESTINAL:

La niclosamida puede utilizarse como fármaco alternativo para el tratamiento de infestaciones por Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes y

Metagonimus yokogawai. Se administra la dosis estándar cada tercer día, por tres dosis.(4)

6.2.5 REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos son poco frecuentes, leves y transitorios. Náusea, vómito, diarrea y malestar abdominal se presentan en menos del 4% de los pacientes. En escasas ocasiones se documenta cefalea, exantema cutáneo, urticaria, prurito anal y vértigo, algunos de los cuales puede relacionarse con la liberación de material antigénico de los parásitos desintegrados.(4)

6.2.6 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

El consumo de alcohol debe evitarse al día del tratamiento y durante el día posterior.

No hay contraindicaciones para el uso de la niclosamida. En niños menores de 2 años, no se ha establecido la seguridad del fármaco.(4)

7. ANTILEPROSICOS:

7.1 DAPSONA:

Se han utilizado con eficacia varios fármacos estrechamente relacionados con las sulfonamidas en el tratamiento a largo plazo de la lepra. La dapsona, sustancia usada en mayor medida, es una diaminodifenilsulfona. Es probable que inhiba la síntesis de folatos. La resistencia puede surgir en las grandes poblaciones de *Mycobacterium leprae*; por ejemplo, en la lepra lepromatosa, si se

administran dosis muy bajas. Por tanto, con frecuencia se recomienda la combinación de dapsona y rifampicina para el tratamiento inicial. La dapsona también puede utilizarse para tratar eficazmente la neumonía por *Pneumocystis* en el SIDA.(2,3)

Las sulfonas se absorben bien en el intestino y se distribuyen ampliamente en los tejidos y líquidos corporales. La vida media sérica es de 1 a 2 días, y el fármaco tiende a retenerse en piel, músculo, hígado y riñones. La piel muy infectada con *Mycobacterium leprae* puede contener varias veces tanto fármaco como la piel normal. Las sulfonas se excretan en la bilis y se resorben en el intestino. La excreción en la orina es variable, y la mayor parte del fármaco excretado es acetilado. En caso de insuficiencia renal, la dosis quizá tenga que ajustarse.(2,3)

La dosis usual en la lepra comienza con 1 o 2 tabletas de 25 mg de dapsonas por semana, aumentando a una tableta cada semana hasta lograr una dosis total de 400 a 600 mg/kg de peso corporal. La dosis para niños es menor en proporción.(2,3)

Las reacciones adversas de la dapsona suelen ser frecuentes. Muchos pacientes desarrollan cierta hemólisis, en particular si tienen deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. La metahemoglobinemia es habitual. Se presenta intolerancia gastrointestinal, fiebre, prurito y diversos exantemas. En el tratamiento de la lepra lepromatosa con dapsona, a menudo se desarrollan

eritemas nudosos leproso. En ocasiones, es difícil diferenciar las reacciones a la dapsona de las manifestaciones de una enfermedad subyacente. El eritema nudoso leproso puede suprimirse mediante la administración de corticosteroides o con talidomida.(3)

La acedapsona (4,4-diacetamidodifenilsulfona) es un tipo repositorio de la dapsona. Una sola inyección intramuscular de 300 mg puede mantener las concentraciones inhibitoras de la dapsona en los tejidos hasta por tres meses.(3)

7.2 RIFAMPICINA

Este fármaco, en una dosis de 600 mg al día puede ser sumamente eficaz en el tratamiento de lepra lepromatosa. Debido al probable riesgo de desarrollo de *Mycobacterium leprae* resistente a la rifampicina, el fármaco suele administrarse en combinación con la dapsona u otro antileproso. Una dosis mensual de 600 mg puede ser benéfica en el tratamiento de combinación.(4)

Es un derivado complejo semisintético de gran tamaño de la rifamicina, un antibiótico obtenido a partir de *Streptomyces mediterranei*. Es activa in Vitro contra algunos cocos grampositivos, y gramnegativos, algunas bacterias entéricas, micobacterias, clamidias y poxvirus. Aun cuando algunos meningococos y micoplasmas se inhiben con menos de 1 mg/ml se presentan mutantes sumamente resistentes en todas las poblaciones microbianas con una frecuencia de 1 en 10^7 o mayor. La resistencia a la rifampicina puede deberse a una barrera de permeabilidad o a la mutación de la RNA polimerasa dependiente de DNA.(1,4)

La rifampicina se fija fuertemente a la RNA polimerasa dependiente de DNA, y de esta manera inhibe la síntesis de RNA en las bacterias y clamidias. La rifampicina bloquea una de las últimas etapas del ensamblaje de los poxvirus, interfiriendo quizá con la formación de la envoltura. Penetra bien en las células fagocíticas y puede destruir micobacterias intracelulares y otros microorganismos.(4)

En algunos tratamientos de curso reducido, se administran 600 mg de rifampicina dos veces por semana. La rifampicina es eficaz contra la lepra cuando se administra con una sulfona, administrándose 2 veces al día durante dos días. La rifampicina ocasiona un leve color naranja a la orina, sudor, lágrimas y lentes de contacto, los efectos adversos ocasionales incluyen exantema, trombocitopenia, nefritis y alteración de la función hepática, puede ocasionar proteinuria. El uso indiscriminado de rifampicina para infecciones menores puede favorecer la selección diseminada de micobacterias resistentes a dicha sustancia y de esta manera privar al fármaco de la mayor parte de su utilidad. Se recomienda asociarse con dapsona u otro antileprósico.(1,4)

8. ANTINEOPLASICOS:

8.1 TAMOXIFENO:

Es un inhibidor de estrógenos, ha probado ser de manera útil para el tratamiento del cáncer de mama. También es activo contra el cáncer endometrial resistente a la progesterona. Este se fija a las proteínas RE de los tejidos y

tumores sensibles a éstos. Sin embargo, el tamoxifeno tiene una constante de afinidad 10 veces más baja para los RE que para el estradiol. Lo que indica la importancia de la ablación de los estrógenos endógenos por el efecto antiestrogénico óptimo.(2,4)

Se obtienen excelentes concentraciones plasmáticas del tamoxifeno después de su administración oral y tiene una vida media biológica mucho más prolongada que el estradiol. La dosis usual es de 10 mg dos veces al día, aunque se han administrado dosis de 100mg/m² sin mayor toxicidad. Debido a que puede tomar varias semanas para lograr su nivel de equilibrio del metabolito activo (monhidrotamoxifeno) con dosis de 20 mg/día, es recomendable administrar un "curso de carga" de 80 mg el primer día para lograr buenas concentraciones sanguíneas de manera rápida.(1,4)

Los efectos adversos en el intervalo de dosificación usual son bastante leves. Los bochomos son el efecto más frecuente. En ocasiones se observan náuseas, como lo es la retención de líquidos "flares" de cáncer de mama que suelen desaparecer con el tratamiento continuado.(4)

En el cáncer avanzado de mama, se observa mejoría clínica en 40 a 50% de los pacientes que reciben tamoxifeno. Los que muestran beneficio objetivo con tratamiento son en parte aquellos que: a) carecen de estrógenos endógenos y b) tienen cánceres de mamas en los cuales son demostrables proteínas RE o RP citoplásmicas. El tamoxifeno también es eficaz en la prolongación de la

supervivencia cuando se utiliza como tratamiento adyuvante quirúrgico en mujeres posmenopáusicas con enfermedad de mama RE positivo. El tamoxifeno suprime los valores séricos del factor de crecimiento-1 similar a la insulina y regula hacia arriba la enfermedad local del factor beta transformador de crecimiento, estos efectos pueden explicar algunas de sus acciones enfermedades en otros tipos de tumor, como el ovárico y el mieloma.(4)

8.2 CICLOFOSFAMIDA:

Ocasiona con poca frecuencia daño a megacariocitos y trombocitos (trombocitopenia poco frecuente), sin embargo provoca mayor daño sobre los folículos pilosos provocando como consecuencia alopecia. Puede provocar náusea y vómito. No provoca irritación local. Se absorbe bien por vía oral, la droga se activa por el sistema citocromo P450 hepático. Esta se presenta en tabletas de 25 y 50 mg y como polvo para uso inyectable. Se recomienda una tableta diaria o de 2 a 3 mg/kg por vía oral o intravenosa, hasta 4 a 8 mg/kg en carcinomas resistentes durante 6 días. Es de gran utilidad para los linfomas, además posee un espectro muy amplio de enfermedad clínica, efectiva también en la enfermedad de Hodgkin, se han informado remisiones completas y probables curaciones de linfomas de Burkitt y de leucemias linfoblásticas de la infancia en enfermedad de la ciclofosfamida con otros agentes que por lo regular son metotrexano y fluorouracilo como terapia adyuvante luego de la cirugía del carcinoma de mama cuando se encuentran comprometidos los ganglios axilares. Su enfermedad también puede provocar náuseas y vómito, enfermedad de mucosas, mareos de

corta duración, estrías enfermedad en las uñas, aumento de pigmentación en la piel, fibrosis pulmonar y enfermedad hepática.(3)

BIBLIOGRAFIA

1. Bertram, G. Katzung. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. Ed. El Manual Moderno. 6ª. Ed. 1996. México.
2. Bowman W.C. FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS. APLICACIONES CLINICAS. 2ª. Ed. Ed. Interamericana. México.
3. Clark, Wesley.G. GOTH FARMACOLOGIA MEDICA. Mosby/Doyma Libros. México. 1995.
4. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 9ª. ed. Ed. Mc. Graw Hill Interamericana. 1996. México.
5. Litter, M. FARMACOLOGIA GENERAL. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1974.

UNIDAD I

GRUPOS DE INTERES ODONTOLOGICO DEL GRAN CAPITULO DE LA FARMACOLOGIA MEDICA ESPECIAL.

OBJETIVO: Describir los prototipos de estos grupos que puedan ser utilizados en la práctica odontológica.

1. ANESTESIA Y ANESTESICOS GENERALES

1.1 HALOTANO

El halotano casi siempre se emplea sólo para analgesia durante procedimientos obstétricos. El óxido nitroso (N_2O) es un gas a temperatura y presión ambiente.(1)

El halotano es un agente anestésico potente con propiedades que permiten una pérdida suave y algo rápida de conciencia que progresa hasta la anestesia. La rapidez, la conveniencia y el carácter agradable asociados con la administración intravenosa del tiopental hacen que en general se prefiera para la inducción de la anestesia , luego se introduce el halotano para mantener la anestesia durante el procedimiento quirúrgico .(1)

El margen de seguridad del halotano no es grande, se produce fácilmente depresión respiratoria con reducción profunda de la presión arterial. Los signos de profundidad de la anestesia con halotano de mayor valor práctico son la tensión arterial, que desciende progresivamente y la respuesta a la estimulación

quirúrgica. La concentración del gas anestésico necesaria en la mezcla del gas inspirado para inducción de la anestesia debe reducirse en forma apropiada cuando la concentración alveolar aumenta durante el mantenimiento para evitar el aumento progresivo en la profundidad de la anestesia y la hipotensión.(1)

1.2 OXIDO NITROSO

El óxido nitroso es el único agente anestésico con concentraciones inspiradas de hasta 80% e incluso más altas, por lo que el peligro de hipoxia es obvio. La técnica para la inducción del óxido nitroso incluye la inducción de sueño por la administración intravenosa de tiopental, la relajación del músculo esquelético con agentes bloqueantes neuromusculares e hiperventilación para reducir la tensión arterial de dióxido de carbono hasta aproximadamente 25 mmHg. (2)

La captación y distribución del óxido nitroso están bajo la influencia de sus propiedades físicas, en formas relativamente singulares. Un adulto normal respirando 70% de óxido nitroso logrará el 90% de equilibrio alrededor de 15 minutos. Durante este tiempo se absorberán en alrededor de 10 litros de óxido nitroso desde el gas alveolar al organismo. Este cambio de volumen es más de 10 veces el que ocurre durante la inhalación de 1% de halotano. Si se sustituye bruscamente por aire, el intercambio de óxido nitroso por aire desde el tejido y la sangre al gas alveolar produce una disminución transitoria importante en la tensión alveolar, y de ese modo, en la tensión arterial de oxígeno. Esto se ha denominado hipoxia por difusión y puede constituir una causa de hipoxemia posquirúrgica. (2)

1.3 TIOPENTAL

Después de una sola dosis intravenosa anestésica de tiopental sódico, la inconsciencia se produce en 10 a 20 seg.. La profundidad de la anestesia puede aumentar hasta 40 segundos y luego disminuye progresivamente hasta que la conciencia retorna en 20 a 30 minutos. Esta secuencia refleja los cambios en la concentración de tiopental en sus sitios de acción en el encéfalo, seguida por su redistribución posterior en los tejidos. (3)

El tiopental es metabolizado lentamente por el hígado. (1)

2. ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente al tejido nervioso en concentraciones apropiadas. Actúan sobre cualquier sitio del sistema nervioso y sobre todo tipo de fibra nerviosa. Un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede provocar parálisis sensorial y motora en la zona inervada.

Su acción es reversible, su uso es seguido por la recuperación completa de la función nerviosa sin evidencia de *daño estructural de las fibras o células nerviosas*. (1)

El clorhidrato de mepivacaína (carbocaine) es un anestésico local de tipo amida . Su acción es de inicio más rápido y algo más prolongada que la lidocaína,

Se ha empleado para todos los tipos de infiltración y anestesia regional por bloqueo nervioso. (1)

El clorhidrato de prilocaína (citanest) es un anestésico local de tipo amida. Sus propiedades farmacológicas se asemejan a las de la lidocaína.

Su inicio de acción y la duración de ésta son más prolongadas que las de la lidocaína. Puede producir somnolencia; un efecto residual tóxico singular es la metahemoglobinemia, provocada por sus metabolitos. Su empleo está limitado a una gran parte de procedimientos odontológicos. (1)

El clorhidrato de procaína (novocain) ester, ha sido desplazado en gran parte por la lidocaína y sus congéneres. La procaína es hidrolizada in vivo para producir ácido paraaminobenzoico, que inhibe la acción de las sulfonamidas.

La procaína se absorbe con rapidez luego de su administración parenteral; puede agregarse vasoconstrictores a las soluciones con procaína para prolongar su acción. (1)

Algunos anestésicos locales son poco solubles en agua y en consecuencia se absorben demasiado lentamente para ser tóxicos. Pueden aplicarse en forma directa a heridas y superficies ulceradas, donde se mantienen localizados por largos períodos para producir una acción anestésica sostenida. Químicamente son ésteres del ácido paraaminobenzoico. El miembro más importante de la serie es la benzocaína (aminoacetato de etilo). La benzocaína es idéntica estructuralmente a la procaína, solo que carece del grupo dietilamino terminal.

3. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) (ASPIRINOIDES)

Las drogas antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente.

(3)

El prototipo es la aspirina; por lo tanto, estos compuestos a menudo se mencionan como drogas tipo aspirina; también es frecuente la denominación de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE). (4)

La inhibición de la ciclooxigenasa, enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas, constituyen una faceta principal del mecanismo de acción de las drogas tipo aspirina. (4)

Todas las drogas tipo aspirina son antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, el acetaminofeno es antipirético y analgésico, pero solo tiene una actividad antiinflamatoria débil. (4)

Estas drogas suelen ser efectivas solo contra el dolor de intensidad baja a moderada. El dolor posquirúrgico crónico o el que surge a causa de la inflamación se controla muy bien con estos agentes.(4)

Como antipiréticos reducen la temperatura corporal en los estados febriles.(4)

Estas drogas encuentran su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de los trastornos músculo esqueléticos. En

general, sólo brindan alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con la enfermedad sin detener el progreso de la agresión patológica a los tejidos durante episodios graves. (4)

Existen varios efectos indeseables, el más frecuente es una propensión a inducir ulceraciones gástricas o intestinales; otros efectos colaterales incluyen alteraciones en la función plaquetaria, prolongación de la gestación o trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal, estas drogas disminuyen el flujo sanguíneo renal. (4)

Los salicilatos ingeridos se absorben con rapidez; una pequeña porción lo hacen en el estómago, pero su mayor parte se absorbe en el intestino delgado superior. Se encuentran concentraciones plasmáticas apreciables en menos de 30 minutos; después de una dosis individual, se alcanza un valor máximo en cerca de 2 horas. El porcentaje de absorción esta determinado por muchos factores, en particular la velocidad de desintegración y disolución, si se administran comprimidos, el pH de las superficies de las mucosas y el tiempo de vaciado gástrico. (4)

Después de la absorción, los salicilatos se distribuyen en la mayor parte de los tejidos y los líquidos transcelulares, en especial por procesos pasivos pH-dependientes. (4)

La dipirona rara vez se usa en la actualidad.(4)

El naproxeno se absorbe completamente cuando se administra por vía oral. La presencia de alimento en el estomago influye sobre la rapidez de la absorción, pero no sobre el grado. También se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con más lentitud. (4)

Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. El naproxeno se une casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas después de dosis terapéuticas normales. Atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna en alrededor del 1% de la concentración plasmática materna. (4)

4. OPIOIDES

El término opioide se emplea para designar un grupo de fármacos que, en distinto grado, tienen propiedades similares a las del opio o las de la morfina. Los opiodes se emplean principalmente como analgésicos, pero también presentan otros efectos farmacológicos. Los opiodes reaccionan con grupos de receptores relacionados estrechamente y comparten algunas de las propiedades de tres familias de neuropéptidos, las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas. (1)

El término opiáceo fue empleado anteriormente para designar compuestos derivados del opio, poco después del desarrollo de entidades totalmente sintéticas con acciones similares a las de la morfina se acuñó el termino opioide para referirse en sentido genérico a todos los compuestos, naturales y sintéticos, con acciones similares a las de la morfina. Con el tiempo, también se ha llegado a emplear para referirse a los antagonistas de los agentes similares a la morfina y a los receptores que se combinan con dichos agentes.(1)

OPIOIDES

Por su origen:

Alcaloides Naturales del Opio:

- Derivados con núcleo fenantrénico: Morfina
apomorfina
codeína (metimorfina)
- Derivados con núcleo de la bencilizoquinolina: Papanerina

Derivados sintéticos del Opio:

- Heroína
- Meperidina

4.1 AGONISTAS

La morfina y los agonistas opioides relacionados producen sus efectos principales en el SNC y el intestino.

Los efectos son muy diversos e incluyen analgesia, somnolencia, modificaciones en el estado de ánimo, depresión respiratoria, depresión de la motilidad intestinal, náuseas, vómito y alteraciones del sistema nervioso endocrino y autónomo. (2)

El alivio del dolor por parte de los opioides morfinosímiles es relativamente selectivo, el dolor sordo continuo es aliviado con mayor efectividad que el dolor

agudo intermitente, pero con suficiente cantidad de morfina resulta posible aliviar incluso el dolor intenso que se asocia con el cólico renal o biliar. (2)

En general los opioides son absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y unos pocos agentes se presentan en forma de supositorios. Cuando más lipofílicos son los opioides más fácilmente son absorbidos por la mucosa nasal o bucal. (2)

Cuando la morfina y la mayoría de los opioides se administran por vía intravenosa, actúan rápidamente. (3)

En adultos jóvenes la vida media de la morfina es de unas dos horas; muy poca morfina se excreta intacta. Se elimina por filtración glomerular principalmente, el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. (3)

- Meperidina

La meperidina es principalmente un agonista sintético y ejerce sus acciones farmacológicas más importantes sobre el SNC y los elementos neurales del intestino. (3)

Los efectos analgésicos de la meperidina son detectables 15 minutos después de la administración oral, alcanzan su máximo en unas dos horas y declinan gradualmente a lo largo de varias horas.

La meperidina es absorbida por todas las vías de administración, pero su velocidad de absorción es errática cuando se inyecta por vía intramuscular. Las

concentraciones plasmáticas máximas usualmente se observan a los 45 minutos. Luego de la administración oral, solo alrededor del 50% del agente escapa del metabolismo y las concentraciones plasmáticas máximas usualmente se observan en 1 a 2 horas. (3)

La meperidina es metabolizada principalmente en el hígado, con una vida media de unas tres horas. Aproximadamente el 60% de la meperidina en el plasma esta unida a las proteínas. En el hombre la meperidina es hidrolizada a ácido meperidínico, que luego es conjugado parcialmente. (3)

La meperidina se emplea principalmente como analgésico. A diferencia de la morfina y sus congéneres, no resulta útil para el tratamiento de la tos y la diarrea. (1)

4.2 AGONISTAS-ANTAGONISTAS

Los compuestos como la nalorfina, ciclazonina y nalbufina son antagonistas competitivos del receptor μ (y bloquean los efectos de los agentes morfinosímiles), pero aparentemente ejercen acciones como agonistas parciales de otros receptores, entre ellos los receptores κ y δ . La pentazocina es cualitativamente similar a los tres compuestos anteriores, pero es un antagonista más débil o un agonista parcial de los receptores μ y tiene acciones agonistas más poderosas en los receptores κ . (4)

4.3 ANTAGONISTAS OPIOIDES

Presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de la sobredosis de opioides.

Las dosis pequeñas de naxolona por vía intramuscular o intravenosa revierten rápidamente los efectos de los agonistas opioides. La naxolona revierte los efectos psicotomiméticos y los disfóricos de los agonistas-antagonistas como la pentazocina.

El antagonismo de los efectos opioides que presenta la naxolona a menudo está acompañado por un fenómeno de "rebote excesivo" ("overshoot"). (1)

La naxolona es absorbida fácilmente en el tracto gastrointestinal, es metabolizada casi totalmente por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica por lo cual debe ser administrada por vía parenteral. (1)

5. CONSIDERACIONES SOBRE FARMACODEPENDENCIA

Muchos factores determinan quien experimentará con la droga y sentirá sus efectos, ya sea que su uso sea probado por la sociedad o sujeto a desaprobación extrema.

La experimentación es, en gran parte, una cuestión de disponibilidad, curiosidad, la actitud y el uso de drogas por parte de los amigos, la aceptación social de una forma dada de utilización de drogas. (4)

Además de los efectos reforzadores primarios se presentan otros factores durante el uso prolongado de drogas que afectan en forma profunda el patrón de

utilización y la probabilidad de continuar con su uso, la capacidad de algunas sustancias de producir tolerancia y/o dependencia física.(1)

La tolerancia y dependencia física también se producen después de la administración prolongada de una amplia variedad de drogas. Dichas drogas incluyen anticolinérgicos, antagonistas dopaminérgicos e imipramida.(1)

El tiempo requerido por cualquier droga para producir dependencia física depende de varios factores, pero el grado de alteración del SNC y la continuidad de esta alteración parecen ser más importantes para muchas drogas; la manifestación clínica de un síndrome de supresión depende de los criterios para la determinación de sus síntomas, la sensibilidad de los métodos utilizados para detectarlos y la tasa de eliminación de la droga de su lugar de acción. (1)

6. SEDANTES O HIPNOTICOS BARBITURICOS

Los barbitúricos deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es exquisitamente sensible y, aun cuando los barbitúricos se administran en concentraciones anestésicas, los efectos sobre los tejidos excitables periféricos son débiles. (1)

Las dosis hipnóticas de los barbitúricos alteran el sueño de manera dependiente de la dosis. (1)

Para el uso sedante-hipnótico, los barbitúricos se administran habitualmente por vía oral. Estas dosis se absorben con rapidez y probablemente por completo;

las sales sódicas se absorben más rápidamente que los ácidos libres correspondientes, en especial en los preparados líquidos.(1)

La vía intravenosa se reserva habitualmente para el manejo de status epilepticus o para la inducción y /o mantenimiento de la anestesia general. (2)

Los barbitúricos se distribuyen ampliamente y cruzan la barrera placentaria con rapidez. La unión de las proteínas plasmáticas es una función de solubilidad en lípidos. (1)

La relación entre la duración de la acción y la vida media de eliminación se complica en parte por el hecho de que los enantiómeros de los barbitúricos activos óptimamente con frecuencia tienen potencias biológicas y velocidad de biotransformación distintas.(2)

Clasificación

Por su acción: prolongada

intermedia

Corta

Ultracorta

Aun cuando se dispone de varios barbituratos de acción ultracorta, el tiopental es uno de los más comúnmente utilizados para la inducción de la anestesia, a menudo combinado con anestésicos inhalados.

Si se administra en dosis suficientes produce hipnosis en el momento en que llega a la circulación. Efectos similares se presentan con otros barbituratos de acción ultracorta, por ejemplo, tiaminal y metohexital.

El mecanismo del tiopental es mucho más lento que su redistribución y tiene lugar primeramente en el hígado. Menos del 1% de una dosis administrada de tiopental se excreta sin cambio por los riñones. (5)

7. GLUCOCORTICOIDES

7.1 GLUCOCORTICOIDES NATURALES

Los glucocorticoides poseen una acción preponderante reguladora del metabolismo orgánico, especialmente de los carbohidratos. Sin embargo, actúan también sobre el metabolismo de las proteínas y lípidos y poseen una acción reguladora sobre el metabolismo de los electrolitos; también tienen una acción antiinflamatoria de mucha mayor importancia farmacológica y terapéutica. (3)

Los glucocorticoides derivan del pregnano y poseen el oxígeno en el carbono 11. En la corteza suprarrenal se encuentran los siguientes corticosteroides:

7.1.1) la corticosterona y la cortisona, que no se emplean en terapéutica

7.1.2) la hidrocortisona o cortisol (Hidrotisona), el principal glucocorticoide que se utiliza como tal, o como acetato (Ottohidrosóna), éster insoluble en agua, o bien como hidrocortisona succinato sódico, sal soluble en agua, lo que permite su empleo por vía intravenosa.

7.2 GLUCOCORTICOIDES MODIFICADOS

Con el fin de atenuar la acción mineralocorticoide y al mismo tiempo aumentar la actividad antiinflamatoria, se ha modificado la estructura química de la cortisona y sobretodo de la hidrocortisona, lo que se ha conseguido por deshidrogenación, metilación, fluoración y/o cloración e introducción de un anillo heterocíclico. (3)

La deshidrogenación permite la introducción de un doble enlace entre los carbonos 1y 2 en la cortisona e hidrocortisona, dando lugar a los denominados delta-derivados respectivos:

7.2.1) prednisona (meticorten)

7.2.2) prednisolona (Scherisolona) que se emplea como tal o como éster acetato (Prednofal)

Estas drogas poseen una actividad glucocorticoide y antiinflamatoria mayor y mineralocorticoide menor.(3)

El principal glucocorticoide en los seres humanos es el cortisol. Los glucocorticoides tienen efectos extendidos debido a que influyen en la función de la mayor parte de las células del cuerpo. Las principales consecuencias metabólicas de la secreción o administración de los glucocorticoides se debe a las acciones directas de estas hormonas en las células. (5)

La aldosterona y otros esteroides con propiedades mineralocorticoides inducen a la resorción del sodio a partir de la orina por los túbulos renales distales *levemente acoplado a la secreción de potasio y a iones de hidrógeno.* (5)

La metilación de los compuestos anteriores a nivel del carbono 6 o 16 aumenta la potencia glucocorticoide y antiinflamatoria. Las drogas correspondientes son:

7.2.3) meprednisona (Deltisona B), con un metilo en 16, y su derivado soluble succinato sódico (Deltisona B), apto para inyección intravenosa.

7.2.4) Metilprednisolona (*medrol*) se emplea como tal, como acetato, éster insoluble que inyectado en forma de suspensión por vía intramuscular se absorbe muy lentamente y posee una acción prolongada. (3)

En odontología se usa en cuadros anafilácticos.

8. HISTAMINA Y ANTIHISTAMINICOS

La histamina y los antihistamínicos con actividad periférica producen efectos importantes sobre el comportamiento animal.(1)

El sistema histaminérgico funciona en la regulación del despertar, la temperatura corporal y la dinámica vascular. Se han descrito tres subtipos de receptores histaminérgicos. Los receptores H1 los más sobresalientes, pueden localizarse en la glia y los vasos así como en las neuronas y bronquios, pueden

actuar para movilizar Ca en las células receptoras. Los receptores H2 están ligados directamente a la activación de la adenilciclase, tal vez junto con los receptores H1 en algunas circunstancias. Los receptores H3 poseen la mayor sensibilidad a la histamina, se localizan mucho más selectivamente en los ganglios basales y las regiones olfatorias en la rata. (1)

Clasificación:

H₁ Primera generación:

- Difenhidramina
- Clorfeniramina
- Hidroxizina
- Atemsól
- Cloropiramina

H₁ Segunda generación:

- Loratadina
- Terfenadina

H₂

- Cimetidina

9. HIPOGLUCEMIANTES

Las sulfonilureas causan hipoglucemia por estimulación de la liberación de insulina por las células B del páncreas y el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona. El efecto predominante se ejerce sobre la secreción de insulina; las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por el páncreas profundido aislado. Cuando se administra por vía endógena, ejercen su efecto principal sobre la primera fase de la secreción de la insulina; las

sulfonilureas estimulan además la liberación de somatostatina y pueden suprimir levemente la secreción de glucagón.(1)

Los efectos de las sulfonilureas se inician mediante su interacción con los receptores de la superficie de las células del páncreas, esto reduce la conductancia de un canal de K^+ sensible al ATP. (1)

Las diferentes sulfonilureas son absorbidas en el tracto intestinal, algunas pueden resultar más efectivas cuando se administra 30 minutos antes de la comida. En el plasma, el 90 a 99% de las sulfonilureas se encuentran unidas a las proteínas, especialmente a la albumina. (1)

9.1 INSULINA

La insulina es sintetizada como precursor *monocatenario*, *proinsulina*, en el cual las cadenas A y B están conectadas por el péptido C. La glucosa es el estímulo principal de la secreción de insulina y constituye un factor permisivo esencial para las acciones de muchos otros secretagogos. El azúcar es más efectivo para provocar la secreción de insulina cuando se administra por vía oral que por vía intravenosa, lo cual se debe a que la ingestión de glucosa induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vagal. (1)

La insulina circula en la sangre como monómero libre y su volumen de distribución es aproximadamente el volumen del líquido extracelular. En condiciones de ayuno, el páncreas secreta alrededor de 40 Mg de insulina por

hora en la vena porta alcanzando una concentración de 2 a 4 mg/ml. Luego de la ingestión de una comida se produce un rápido aumento en la concentración de insulina en la sangre portal seguido de una elevación paralela.

La degradación de la insulina se produce principalmente en el hígado, el riñón y el músculo. Alrededor del 50% de la insulina que alcanza el hígado a través de la vena porta es destruida y nunca llega a la circulación general. La insulina es filtrada por los glomérulos renales y reabsorbida por los túbulos, que también la degradan. (1)

10. COAGULANTES

En el hombre la acción farmacológica de la vitamina K es idéntica a su función fisiológica normal, o sea, promueve la biosíntesis hepática de protrombina (factor II) , de proconvertina (factor VII), del componente de tromboplastina plasmático (PTC, factor Christmas, factor IX) y del factor de Stuart (factor X). (1)

Los factores de coagulación sanguínea dependientes de la vitamina K, en ausencia de ésta son proteínas precursoras biológicamente inactivas en el hígado.(2)

La fitonadiona y las menaquinonas no son tóxicas para los animales, aún cuando se administren en cantidades enormes. En el hombre, la administración intravenosa ha producido crisis de rubor, dolor torácico, disnea, colapso cardiovascular y en raras ocasiones la muerte. (2)

La fitonadiona se absorbe en forma adecuada desde el tracto gastrointestinal solo si hay sales biliares presentes. Se absorbe casi por completo por medio de la linfa, por medio de un proceso dependiente de energía, saturable en todas las porciones proximales del intestino delgado. (1)

Después de la absorción, se concentra inicialmente en el hígado, pero la concentración declina con rapidez. Se acumula muy poca vitamina K en otros tejidos.

La fitonadiona se metaboliza rápidamente a metabolitos más polares, excretados en la bilis y en la orina.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman, Gilman, BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEUTICA, quinta edición, Editorial Interamericana 1990
2. Levine R, FARMACOLOGIA: ACCIONES Y REACCIONES MEDICAMENTOSAS, 2ª edición Ed. Salvat, Barcelona , 1982.
3. Litter, M., COMPENDIO DE FARMACOLOGIA, El Ateneo, Buenos Aires, 4ta. Edición 1988.
4. Goth, FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Editorial Medica Panamericana, México D.F. 1990
5. Katzung, FARMACOLOGÍA BASICA Y CLINICA. 5ª. Edición, Ed. El Manual Moderno, 1994.

UNIDAD II

OTROS MEDICAMENTOS QUE CORRESPONDEN A LA FARMACOLOGIA MEDICA ESPECIAL

OBJETIVO: Explicar en forma breve, los prototipos de la farmacología medica especial y mencionar algunos ejemplos.

1. GLUCOSIDOS CARDIOACTIVOS

Los glucósidos retardan, refuerzan y regularizan la función cardiaca. Producen inotropismo (fuerza de concentración cardiaca) positivo y cronotropismo (ritmo cardiaco) negativo.

La absorción de la digoxina luego de la administración oral es un tanto variable, la fracción de la dosis administrada que es absorbida está relacionada con la velocidad y el grado de disolución de diversas formas de dosificación y en consecuencia depende de la preparación usada. (1)

La absorción de las tabletas de digoxina también puede ser retardada por la presencia de alimento en tracto gastrointestinal, por el vaciamiento gástrico retardado y por síndromes de mala absorción. (1)

Los glucósidos se distribuyen lentamente en el organismo, en parte debido a su volumen de distribución relativamente grande.

Alrededor del 25% de la digoxina presente en el plasma está fijada a las proteínas.

(1)

El tiempo requerido para alcanzar las concentraciones máximas de glucósidos de la digital en el corazón y el plasma usualmente es menor que el periodo requerido para su efecto máximo; este último no puede producirse hasta 1 hora o más después de que los niveles cardiacos alcanzan su valor más alto. (1)

La digoxina es eliminada principalmente por el riñón. El compuesto es filtrado por glomérulo y secretado por los túbulos. Existe cierta reabsorción en el lumen tubular que puede adquirir valores significativos cuando la velocidad de flujo del líquido tubular está notablemente reducida. (1)

La Ovabaina tiene su origen en las semillas de la planta *Strophatis gratus*, produce el mismo efecto que la digoxina, pero su acción es inmediata (se usa en urgencias).

Ambos se emplean en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

2. ANTIANGINOSOS

Los nitratos vasodilatadores relajan el músculo liso, incluyendo el presente en arterias y venas. Las concentraciones bajas de nitroglicerina producen dilatación venosa que predomina sobre las arteriolas. Las dosis de nitroglicerina que no alteran la presión arterial sistémica a menudo producen dilatación arteriolar en la cara y el cuello, provocando rubor.(1)

La administración rápida de dosis altas de nitratos orgánicos disminuye la presión sanguínea diastólica y el gasto cardiaco, dando como resultado palidez, debilidad, mareos y activación de los reflejos simpáticos compensadores. Los fármacos pueden corregir la insuficiencia en la oxigenación del miocardio por aumento de la entrega de oxígeno al miocardio isquémico por dilatación directa de vasculatura coronaria o disminución de la demanda de oxígeno secundaria a una reducción del trabajo cardíaco. (2)

3. ANTIARRITMICOS

Los agentes antiarrítmicos se han agrupado según los efectos electrofisiológicos que producen y/o sus presuntos mecanismos de acción. (3)

Los agentes antiarrítmicos como la quinidina inhibe la Na, deprimen la despolarización de la fase 0 y disminuye la velocidad de conducción en las fibras de Purkinje del miocardio hasta un grado moderado para valores de reposo normales. (3)

Cuando el sulfato de quinidina se administra por vía oral, es absorbido rápidamente y las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan en 60 a 90 minutos.

Las concentraciones máximas en el plasma no se alcanzan hasta después de 3 a 4 horas de una dosis oral. (3)

La quinidina es metabolizada en gran parte por el hígado y los metabolitos y parte del compuesto original son excretados por la orina; la vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas. (3)

La quinidina es filtrada por el glomérulo y secretada por el túbulo proximal renal; su reabsorción aumenta si la orina es ácida. (1)

La nifedipina administrada por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo del antebrazo con poco efecto sobre la capacitancia venosa; esto indica una dilatación selectiva de los vasos de la resistencia arterial. La disminución de la tensión arterial induce reflejos simpáticos que dan como resultado taquicardia e inotropismo positivo. (2)

Las relaciones entre las concentraciones plasmáticas de propanolol y sus efectos farmacodinámicos son complejas; por ejemplo, a pesar de su vida media plasmática corta (alrededor de 4 horas) el efecto antihipertensivo del propanolol es suficientemente prolongado como para permitir la administración una o dos veces al día. (2)

4. ANTIHIPERTENSIVOS

Los fármacos influyen sobre la presión arterial en cuatro sitios efectores: los vasos de resistencia (arteriolas), los vasos de capacitancia (venas), el corazón y los riñones.

Con el nombre de drogas hipotensoras se designan los agentes que provocan descenso de la presión arterial; como se emplean esencialmente en la hipertensión arterial se les denomina drogas antihipertensivas. (2)

Con el fin de actuar sobre la presión arterial elevada existente en los pacientes hipertensos, en la actualidad puede afirmarse que en el 85 a 90% de los pacientes es posible reducir la presión arterial a valores convenientes mediante el uso de dichas drogas. (2)

Las condiciones que debe reunir un agente antihipertensivo ideal son las que siguen:

1. ha de ser activo por vía bucal y por vía parenteral,
2. debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los valores normales o convenientes,
3. dichos valores tensionales han de producirse tanto en posición de pie como acostada,
4. la droga ha de ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante su administración prolongada,
5. debe producir alivio de los síntomas subjetivos,

6. ha de producir un retroceso o una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por signos radiológicos y electrocardiográficos,

7. debe producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y retroceso de las funciones retinianas,

8. no debe provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática,

9. no debe producir tolerancia,

10. la droga debe ser económica, ya que ha de utilizarse en tratamientos prolongados.(2)

Teniendo en cuenta los cinco factores que rigen la presión arterial, se pueden considerar cuatro clases de drogas antihipertensivas:

4.1. hipotensores por disminución del volumen sanguíneo: diuréticos antihipertensivos.

Benzotiadiazinas y compuestos relacionados.

Las tiazidas y los compuestos relacionados son los agentes hipertensivos mas usados en E.U.A. Estos compuestos tiene efectos farmacológicos similares y en general son confiables con el ajuste apropiado en la dosificación. El efecto hipotensivo de las tiazidas se observa con bajas dosis (25mg de hidroclorotiazida). Las dosis mayores de tiazidas causan una diuresis evidente, aumento de la pérdida de K⁺ en la orina, mayores anormalidades metabólicas. (2)

4.2. depresores cardiacos: bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos

4.3. vasodilatadores arteriales de acción central: derivados de la imidazolina

4.4.vasodilatadores arteriales de acción periférica: bloqueantes ganglionares o gangliopléjicos (2)

5. DIURETICOS

Los diuréticos son agentes que aumentan la velocidad de formación de la orina. El uso corriente ha dado el termino diuresis dos connotaciones: una se refiere al aumento de volumen de la orina y el otro a la pérdida neta del soluto y agua. (2)

El término techo alto se emplea para referirse a un grupo de diuréticos que tiene una acción característica sobre la función tubular renal. Los agentes también se denominan diuréticos del asa. Se emplean tres fármacos de esta clase: ácido etacrinico, furosemida y bumetanida.(2)

El tiempo de aparición del efecto y duración de la diuresis alcanzada con agentes de esta clase son más cortos que con tiazidas. La brevedad de la acción está determinada en gran parte por factores farmacocinéticos; actúan principalmente inhibiendo la reabsorción de electrolitos en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. (2)

Estos agentes tienden a incrementar el flujo sanguíneo renal sin aumentar la tasa de filtración, especialmente después de la inyección intravenosa. El incremento del flujo sanguíneo renal es relativamente breve; con la reducción del volumen del líquido extracelular que es inducida por la diuresis, existe una tendencia a disminuir el flujo sanguíneo renal, esto fija las condiciones para la

mayor reabsorción en el túbulo proximal. El último fenómeno puede ser calificado como un mecanismo compensador. (2)

Los diuréticos son absorbidos fácilmente en el tracto gastrointestinal, aunque en grado variable. La biodisponibilidad de la furosemida es de alrededor del 60%. (2)

6. ANTIDEPRESORES

Las drogas antidepresivas más importantes de origen sintético, son compuestos tricíclicos y corresponden a dos grupos principales:

6.1.1) Las dibenzazepinas o derivados del iminobidencilo; las principales son la imipramida, clorhidrato (tofranil), derivado dimetilico.

6.1.2) derivados del dibenzociclohepteno; las principales son la amitriptilina, clorhidrato (tryptanol), isómero de la imipramina.

Los análogos de los antidepresivos tricíclicos son los derivados del dibenzobicyclooctadieno, núcleo tetracíclico (posee cuatro anillos) , el compuesto principal es la maprotilina. (2)

Estas drogas poseen propiedades depresoras y estimulantes. Facilitan la acción de los barbitúricos –alargamiento del tiempo de sueño-

Estas drogas tienen la propiedad de reforzar la acción de los estimulantes centrales, que lo facilita la hiperactividad motora que provocan. Lo más importante

es que son antagonistas de la reserpina, dato importante puesto que esta última es capaz de producir un estado depresivo en el hombre. (2)

En las personas normales, los antidepresivos tricíclicos no producen mayores efectos, salvo moderada sedación o somnolencia inicial, y muy discreta euforia por administración continuada. (2)

7. ANTIPSICOTICOS

Los agentes antipsicóticos se utilizan primariamente en el manejo de pacientes con enfermedades psicóticas u otros padecimientos psiquiátricos graves. Poseen propiedades clínicamente útiles como efectos antieméticos, antinauseosos o antihistamínicos y la capacidad para potenciar analgésicos, sedantes y anestésicos generales. (1)

Los antipsicóticos comparten muchos efectos farmacológicos y aplicaciones terapéuticas. La clorpromazina y el haloperidol habitualmente son considerados como los prototipos de este grupo. (1)

Algunos antipsicóticos tienen un comportamiento errático y patrones de absorción que no pueden predecirse, en especial después de su administración oral y cuando se emplean en preparados líquidos. Los agentes son muy lipofílicos, poseen una alta capacidad de unión con las membranas o proteínas y se acumulan en el cerebro, pulmón y en otros tejidos con gran irrigación sanguínea; también ingresan a la circulación fetal con relativa facilidad. (1)

La vida media de eliminación, con respecto a las concentraciones totales en el plasma, es de 20 a 40 horas, la eliminación del plasma puede ser más rápida que de otros sitios con un mayor contenido lipídico y de unión. (1)

8. ANTIEPILEPTICOS

Los fármacos pueden abolir o atenuar las crisis mediante dos mecanismos generales: a través de efectos sobre las neuronas alteradas de los focos de crisis que previenen o disminuyen su descarga excesiva y a través de efectos que reducen la propagación de excitación desde los focos de crisis y previenen la denotación y la interrupción de la función de agregados normales de neuronas. (4)

La fenitoína es un agente primario para todos los tipos de epilepsia excepto las crisis de ausencia. (4)

La fenitoína ejerce actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC. En dosis tóxicas pueden producir signos de excitación y niveles letales, un tipo de rigidez descerebrada. Las propiedades más fácilmente demostrables de la fenitoína son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de crisis y reducir la propagación de éstas desde el foco activo, puede inducir la remisión completa de las crisis tónico clónicas y de ciertas crisis parciales, pero no elimina completamente el aura sensitiva u otros signos prodrómicos. (4)

Menos del 5% de la fenitoína se excreta inalterada por la orina, el resto se metaboliza principalmente en el retículo endoplasmático hepático. (4)

9. ANTIPARKINSONIANOS

La levodopa es absorbida rápidamente en el intestino delgado mediante un sistema de transporte activo para aminoácidos aromáticos. La concentración máxima del agente en el plasma usualmente se observa entre 0.5 y 2 horas después de una dosis oral. La vida media en el plasma es corta, solo de 1 a 3 horas. (2)

La velocidad de absorción de la levodopa depende en gran medida de la velocidad de vaciamiento gástrico, del pH del jugo gástrico y del tiempo que esta expuesta a las enzimas de la mucosa gástrica e intestinal. (2)

Más del 95% de la levodopa es descarboxilada en la periferia de la *descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos* que se encuentra distribuida ampliamente. Los metabolitos de la dopamina son excretados rápidamente por la orina; alrededor del 80% de una dosis marcada radiactivamente se recupera al cabo de 24 horas. (2)

10. HORMONAS SEXUALES

Los estrógenos son responsables en gran medida de las modificaciones que tienen lugar en las niñas en la pubertad y explican los atributos de la feminidad. Mediante la acción directa, causan un crecimiento y desarrollo de la vagina, el útero, las trompas de Falopio. Inducen el aumento de tamaño de las mamas al promover el crecimiento ductual, el desarrollo del estroma y la acumulación de grasas. (1)

Los estrógenos como hormonas esteroideas, actúan regulando la transcripción de un número limitado de genes. Las hormonas se difunden en forma pasiva a través de las membranas celulares, se distribuyen en células y finalmente se fijan a un receptor nuclear para estrógenos. Esta proteína, que se encuentra en los tejidos que responden a los estrógenos, es una proteína fijadora de DNA homóloga con los receptores de otras hormonas esteroideas, vitamina D, ácido retinóico y hormonas tiroideas. (1)

Los estrógenos usados en terapéutica son en general fácilmente absorbidos a través de la piel, mucosas y tracto gastrointestinal. La absorción de la mayoría de los estrógenos naturales y sus derivados en el tracto gastrointestinal es rápida y completa.

Los estrógenos naturales circulan en la sangre en asociación con albúmina y globulina fijadoras de hormonas sexuales. Una proporción importante de estrógenos se encuentra en forma de conjugados, en particular sulfato, que son excretados por el riñón. (1)

Andrógenos.

En los seres humanos, el andrógeno más importante secretado por los testículos es la testosterona. Las vías para la síntesis de testosterona en los testículos son similares a las de los ovarios.

En los varones, aproximadamente 8mg de testosterona se producen al día. Los testículos también secretan pequeñas cantidades de otro potente andrógeno, la dihidrotestosterona, así como androstenediona y deshidroepiandrostenediona, que son andrógenos débiles.

La testosterona es responsable de los cambios que se presentan en la pubertad. Esta hormona es responsable del crecimiento del pene y del escroto. Los cambios en la piel incluyen la aparición de vello púbico, axilar y barba. El crecimiento esquelético es estimulado y se acelera el cierre epifisario. También presentan cambios psicológicos y conductuales. (5)

Progesterona.

La progesterona es la progestina más importante en los seres humanos. Además de tener efectos hormonales importantes, sirve como precursor a los estrógenos, andrógenos y esteroides adrenocorticales. Se sintetiza en el ovario, testículos y suprarrenales a partir del colesterol circulante. También son sintetizadas grandes cantidades y liberadas por la placenta durante el embarazo.

En el ovario, la progesterona es producida principalmente por el cuerpo lúteo. Al parecer, los varones normales secretan 1 a 5 mg de progesterona al día. (5)

La progesterona tiene poco efecto sobre el metabolismo de las proteínas. Estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y al parecer favorece la acumulación de grasas. (5)

11. CONTROL FARMACOLOGICO DE LA REPRODUCCION

11.1 ANTICONCEPTIVOS ORALES

El tipo más común de estos anticonceptivos es la preparación combinada que tiene un estrógeno (mestranol) y un progestáno (noretisterona).

La administración de estrógeno y progestáno puede interferir con la fertilidad de diversas maneras. Inhiben la ovulación; el efecto predominante del estrógeno es inhibir la secreción de FSH, mientras que la acción continuada de la progesterona permite inhibir la liberación de LH. Es evidente que la ovulación puede ser prevenida por inhibición del estímulo ovulatorio o impidiendo el crecimiento de los folículos, lo cual coincide con las observaciones experimentales que demuestran la prevención del crecimiento folicular y de la ovulación por un estrógeno o un progestáno administrados solos. (1)

Diversos efectos secundarios de mayor y menor importancia han sido atribuidos al empleo de los anticonceptivos orales. Los más graves son los efectos cardiovasculares y la inducción o promoción de tumores; la mayoría de los datos acerca de los efectos indeseables de los anticonceptivos orales han sido obtenidos en forma retrospectiva y sin controles adecuados.(1)

11.2 ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES

Medroxiprogesterona. 30 días de acción anticonceptiva.

11.3 MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA CONTRACTIBILIDAD UTERINA.

Oxitocina.

La oxitocina es un péptido secretado por la hipófisis posterior que induce la eyección de leche en las mujeres que lactan. A dosis terapéuticas, la oxitocina puede usarse para inducir contracciones uterinas y mantener el trabajo de parto; sin embargo, a concentraciones sanguíneas fisiológicas es probable que sea *pequeña la contribución de esta hormona al parto.*(5)

Terbutalina.

La terbutalina se emplea para suprimir el trabajo de parto prematuro. (5)

11.4 ABORTIVOS

Un efecto tóxico más peligroso de la sobredosis con agentes como la ergotamina y la ergonovina es el vasoespasmo prolongado. Este signo de estimulación del músculo liso vascular puede resultar en gangrena y requiere de amputación.

El útero a término es extremadamente sensible a la acción estimulante del *comezuelo del centeno (ergotamina)*, e incluso a dosis moderadas producen un espasmo prolongado y potente del músculo bastante desigual al parto natural. (5)

La prostaciclina es un vasodilatador y un inhibidor de la agregación plaquetaria, contrae el músculo liso uterino e intestinal. (5)

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman, Gilman, BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEUTICA, quinta edición, Editorial Interamericana 1990
2. Levine R, FARMACOLOGIA: ACCIONES Y REACCIONES MEDICAMENTOSAS, 2ª edición Ed. Salvat, Barcelona , 1982.
3. Litter, M., COMPENDIO DE FARMACOLOGIA, El Ateneo, Buenos Aires, 4ta. Edición 1988.
4. Goth, FARMACOLOGIA CLINICA, 12ª. Edición, Editorial Medica Panamericana, México D.F. 1990
5. Katzung, FARMACOLOGÍA BASICA Y CLINICA, 5ª. Edición, Ed. El Manual Modemo, 1994.

UNIDAD III

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

OBJETIVO: Enunciar en forma breve, los aspectos globales simples sobre la farmacología del SNA.

1. CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS DEL SNA SOBRE LAS BASES ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS

1.1 Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso consta de dos porciones eferentes:

- 1.1.1) somática, que rige los músculos esqueléticos;
- 1.1.2) autónoma, que inerva las vísceras y regula las funciones vegetativas, automáticas o viscerales. (2)

Las drogas autonómicas comprenden:

- 1.a) drogas adrenérgicas o simpaticomiméticas;
- 1.b) drogas bloqueantes adrenérgicas o simpaticolíticas;
- 1.c) drogas colinérgicas o parasimpaticomiméticas
- 1.d) drogas bloqueantes colinérgicas, anticolinérgicas o parasimpaticolíticas;
- 1.e) drogas bloqueantes ganglionares;
- 1.f) drogas antihistamínicas o antagonistas de la histamina;
- 1.g) drogas antiserotonínicas o antagonistas de la serotonina. (1)

1.2 Transmisión química de los impulsos nerviosos:

Los neurotransmisores

Las fibras preganglionares al llegar a su terminación pierden su vaina de mielina y tanto ellas como las posganglionares, que no poseen dicha vaina, se ensanchan y terminan en la membrana presináptica, separada de la membrana posináptica, correspondiente al ganglio autonómico o al órgano efector por la hendidura sináptica. En las terminaciones presinápticas se encuentran varicosidades que contienen mitocondrias y vesículas sinápticas de unos 60 nm de tamaño, que se hallan concentradas cerca de la membrana presináptica; estas vesículas son lugares de almacenamiento de los transmisores químicos de los impulsos nerviosos. (1)

Cuando un impulso nervioso que avanza por un nervio alcanza sus terminaciones, provoca una respuesta característica en las células efectoras, como su secreción glandular, contracción o relajación muscular; ahora bien, la transmisión de este impulso desde las citadas terminaciones a la célula efectora se realiza por intermedio de sustancias denominadas transmisores químicos o neurotransmisores. (1)

El sistema nervioso autónomo funciona produciendo a nivel de las sinapsis acciones excitadoras o inhibitoras, que se realizan de acuerdo con las etapas que siguen. (2)

El transmisor químico –acetilcolina o noradrenalina- es sintetizado en las terminaciones nerviosas presinápticas, generalmente en el citoplasma, y se almacena en las vesículas sinápticas; cada vesícula contiene una unidad del neurotransmisor o cuanto. Cuando el impulso nervioso alcanza la terminación nerviosa, las vesículas sinápticas liberan sincrónicamente varios centenares de cuantos del neurotransmisor, que pasa a la hendidura sináptica, de unos 30 nm de tamaño; este pasaje se denomina exocitosis. (2)

Una vez liberado, el transmisor químico atraviesa por difusión la hendidura sináptica y se une con receptores específicos de la membrana posináptica. Esta combinación puede dar lugar a dos tipos de procesos:

1.2.1) aumento de la permeabilidad especialmente en el ion sodio, que penetra a través de la membrana originando el potencial posináptico excitador, EPSP, por despolarización de dicha membrana;

1.2.2) aumento de la permeabilidad para el ion potasio, que aumenta su salida y da lugar al potencial posináptico inhibitor, IPSP, por hiperpolarización de la citada membrana que impide una eventual despolarización. (2)

Cuando el potencial EPSP alcanza un nivel crítico, da origen a su potencial de acción propagado en la célula efectora, lo que conduce a una estimulación de esta, en forma de contracción muscular o secreción glandular. En el caso del IPSP, la hiperpolarización provoca la inhibición de la estructura implicada. (2)

Una vez producida su acción, el transmisor es eliminado de la sinapsis por destrucción metabólica –acetilcolina- por enzimas contenidas en las membranas sinápticas, o bien por recaptación – noradrenalina- por parte de sus terminaciones nerviosas, con lo que termina su acción. (2)

2. CLASIFICACION DE LOS MEDICAMENTOS QUE ACTUAN SOBRE EL SNA

2.1 Colinérgicos

Drogas colinérgicas o parasimpaticomiméticas

Drogas colinérgicas son aquellas que, actuando sobre las células efectoras en forma directa o indirecta, y producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras colinérgicas posganglionares, en su mayor parte parasimpáticas; que actúan en las estructuras periféricas en que la acetilcolina es el transmisor químico o neurotransmisor. (3)

Las drogas colinérgicas agrupan a un considerable número de sustancias y pueden considerarse tres clases:

2.1.1. Los ésteres de la colina comprenden la acetilcolina y derivados y actúan sobre: músculos lisos y glándulas inervadas por el parasimpático –acción muscarínica-; los ganglios autonómicos simpáticos y parasimpáticos y el músculo esquelético –acción nicotínica-. (3)

2.1.2. Las anticolinesterasas, sustancias que inhiben principalmente la enzima acetilcolinesterasa. Como se sabe, la acetilcolina liberada por las fibras colinérgicas sufre destrucción enzimática rápida. Las drogas que inhiben dicha destrucción ejercen, por lo tanto, a través de la acetilcolina preservada y en forma indirecta, acciones similares a las producidas por la estimulación de las fibras colinérgicas, incluyendo la acción muscarínica y la nicotínica. Entre las anticolinesterasas existen compuestos organofosforados que se utilizan especialmente como insecticidas, pero que son capaces de producir intoxicaciones humanas graves. (3)

En esos casos es posible reactivar las colinesterasas, en primer lugar la acetilcolinesterasa inhibida, con lo que se consigue un antidotismo conveniente en este tipo de intoxicaciones. Estos reactivadores de las colinesterasas no poseen acciones colinérgicas. (3)

2.1.3. Los alcaloides parasimpaticomiméticos o colinérgicos, en especial la pilocarpina, actúan solamente sobre las estructuras inervadas por las fibras colinérgicas posganglionares –acción muscarínica únicamente-. (3)

La acetilcolina es prácticamente inerte por vía bucal, y muy poco activa por vía subcutánea e intramuscular. El carbacol, aunque es estable, no se absorbe muy bien en el intestino por ser poco liposoluble; en cambio actúa muy bien por las vías subcutánea e intramuscular. (3)

En la sangre y en los tejidos existen enzimas hidrolíticas que tienen la propiedad de desdoblar la acetilcolina rápidamente en el ácido acético y colina, con pérdida de la acción farmacológica. Ellas son:

2.1.a) la acetilcolinesterasa, colinesterasa verdadera, colinesterasa I o específica, o colinesterasa propiamente dicha que se encuentra ante todo en los eritrocitos, músculo esquelético, SNC, y en todas las sinapsis colinérgicas y actúa específicamente en bajas concentraciones de acetilcolina, y es la responsable de la destrucción de dicho neurotransmisor;

2.1.b) la pseudocolinesterasa, butirocolinesterasa, colinesterasa II o colinesterasa inespecífica que se encuentra sobre todo en el plasma sanguíneo, músculo liso, glándulas, hígado, piel y actúa sobre diversos sustratos, como la butirilcolina y la succinilcolina, y la acetilcolina en alta concentración. (3)

2.2 Anticolinérgicos

Drogas bloqueantes colinérgicas, anticolinérgicas o parasimpaticolíticas

Con el nombre de drogas bloqueantes colinérgicas se designan los fármacos que, actuando sobre las células efectoras, inhiben las respuestas de éstas a los impulsos de las fibras colinérgicas posganglionares y a la acetilcolina, neurotransmisor parasimpático, por bloqueo de los receptores colinérgicos. (4)

Las propiedades de bloquear los impulsos colinérgicos posganglionares reside particularmente en una serie de alcaloides naturales existentes en vegetales de la familia de las solanáceas. Estos alcaloides producen sus efectos sobre distintas

estructuras, lo que constituye un inconveniente cuando se los quiere obtener sobre determinados órganos, ya que los efectos en otros órganos pueden constituir fenómenos indeseables. Por esta razón, se ha sintetizado en una serie de compuestos con el fin de obtener acciones selectivas sobre ciertas estructuras, sin conseguirlo, desde luego, en forma absoluta. (4)

Por consiguiente, se considerarán dos clases de drogas bloqueantes colinérgicas, anticolinérgicas, antimuscarínicas o parasimpaticolíticas:

- alcaloides de las solanáceas;
- anticolinérgicos sintéticos.
- Alcaloides de las solanáceas.

Estos alcaloides, atropina, hiosciamina y escopolamina o hioscina, existen en solanáceas belladona o atropa belladonna. (4)

Pueden considerarse en su mayoría drogas anticolinérgicas posee una estructura química común formada por cuatro porciones:

Un radical cíclico, aromático o heterocíclico, único o múltiple;

Un grupo de enlace, generalmente una función éster;

Una cadena alifática o bien alicíclica;

Una base amínica o cabeza cationica, que puede ser una amina terciaria o un compuesto de amonio cuaternario.

Los alcaloides de las solanáceas son ésteres formados por la unión de un ácido aromático y una base amina terciaria. En todos lo casos, el ácido es el trópico, y la base es el tropanol para la atropina y la hiosciamina, y la escopina

para la escopolamina. La atropina es racémica y está formada por 1- y d-hiosciamina; la atropina se produce cuando la planta envejece y especialmente durante los procesos de extracción. (4)

□ **Anticolinérgicos sintéticos.**

Hasta el presente se han sintetizado centenares de drogas anticolinérgicas sintéticas y por lo menos se han ensayado clínicamente 50, lo cual indica que se está lejos de haberse conseguido la droga ideal. Se clasifican en dos grupos:

a) aminas terciarias;

b) compuestos de amonio cuaternario

a) *Aminas terciarias.*

Son ésteres formados por la combinación de un ácido aromático y una base amina terciaria.

b) *Compuestos de amonio cuaternario.*

Surgieron de la cuaternización del nitrógeno amínico de aquellos, mientras que otros son completamente sintéticos. (1)

La mayoría de las drogas anticolinérgicas producen efectos antiespasmódicos o espasmolíticos que derivan de su acción anticolinérgica o antimuscarínica, llamada también neurotrópica, y asimismo de una acción considerada como relajante directa inespecífica de la musculatura lisa que se denomina musculotrópica. Al efectuarse la síntesis de las numerosas drogas anticolinérgicas,

se ha tratado de hallar que tuvieran acciones selectivas sobre ciertos sistemas orgánicos. (4)

2.3 Adrenérgicos

Drogas adrenérgicas o aminas simpaticomiméticas.

Son aquellas sustancias que, actúan sobre las células efectoras en forma directa o indirecta, producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras simpáticas posganglionares o adrenérgicas. (2)

Además, de las sustancias naturales adrenalina y efedrina, se han creado muchos compuestos sintéticos con el fin de hallar fármacos simpaticomiméticos potentes, sin los inconvenientes de aquéllas, o con acciones selectivas sobre ciertos sistemas. (2)

La estructura fundamental responsable de la acción simpaticomiméticas es una cadena o radical alifático, pero sobre todo aromático, unido a una cadena lateral aminica, generalmente alifática, con un grupo amino en el segundo carbono o carbono alfa. En las aminas simpaticomiméticas más potentes y más importantes, el radical o el núcleo citado es un anillo aromático que puede ser benceno –grupo fenilo-, hidroxibenceno –fenol-, o dihidroxibenceno –especialmente catecol o afines-; en la cadena lateral se realizan diversas sustituciones de los hidrógenos por grupos hidroxilo, alquilo, que dan origen a la mayor parte de drogas adrenérgicas conocidas. (2)

Por lo tanto, las drogas adrenérgicas se clasifican en cuatro:

- 2.3.1) catecolaminas y afines;
- 2.3.2) fenolaminas;
- 2.3.3) fenilaminas;
- 2.3.4) aminas heterocíclicas. (1)

La adrenalina o epinefrina es el principio activo u hormona principal de la médula suprarrenal; también se la encuentra en la secreción de las glándulas de la piel de diversos sapos. La adrenalina se extrae de la glándula suprarrenal de bovino, o bien se obtiene por síntesis. La noradrenalina, que es el transmisor químico simpático, existe también en la médula suprarrenal, en pequeñas cantidades; se obtiene asimismo por síntesis, lo mismo que la dopamina, fisiológicamente precursora de la noradrenalina. Las otras catecolaminas empleadas en medicina –isoproterenol, salbutamol, orciprenalina, terbutalina, fenoterol-, son de origen sintético. (1)

La adrenalina y la noradrenalina actúan directamente sobre las células efectoras, ya que sus acciones se producen en órganos aislados y persisten después de la sección de los nervios simpáticos y cuando éstos han degenerado, las estructuras orgánicas originan respuestas aumentadas. (2)

En cuanto a la dopamina, además de la acción directa que ejerce sobre los receptores alfa y beta, se acepta una acción indirecta en lo que se refiere especialmente al miocardio (estimulación), es decir que la acción de la dopamina

es la de liberar noradrenalina (neurotransmisor normal) desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas, de manera que se trata de una amina simpaticomimética de acción mixta. (2)

2.4 Antiadrenérgicos

Agentes bloqueantes adrenérgicos o simpaticolíticos. Bloqueantes alfa-adrenérgicos y beta-adrenérgicos.

Se denominan a los fármacos que actuando sobre las células eefectoras inhiben sus respuestas a los impulsos de las fibras adrenérgicas posganglionares y a las catecolaminas, neurotransmisores simpáticos, y bloquean los receptores adrenérgicos. (2)

Las drogas bloqueantes adrenérgicas corresponden a dos clases:

2.4.1) Las que actúan bloqueando los receptores adrenérgicos alfa e impiden los efectos alfa de las catecolaminas y de los impulsos nerviosos simpáticos correspondientes a dichos receptores y se denominan agentes bloqueantes adrenérgicos alfa, bloqueantes alfa adrenérgicos o simplemente bloqueantes alfa y comprenden las imidazolininas y los alcaloides del comezuelo de centeno y derivados;

2.4.2) Las que actúan sobre receptores adrenérgicos beta e impiden los efectos de las catecolaminas y de los impulsos nerviosos simpáticos correspondientes a dichos receptores; se trata de drogas con estructura química semejante a la del isoproterenol, catecolamina esencialmente con efectos beta, que actúan por competición con aquellas sobre los mismos receptores. (2)

Algunos de los derivados de la imidazolina son simpaticomiméticos, otros poseen acciones simpaticolíticas o bloqueantes alfa-adrenérgicas y el más importante es la fentolamina, mesilato (Regitina), sustancia sintética. (2)

Estas drogas se absorben en el tracto gastrointestinal, pero su vía de acción es mucho menor que por las vías parenterales, lo que indica una absorción más completa en aquél. La fentolamina se metaboliza casi totalmente en el organismo, de manera que se recupera en la orina sólo una fracción de la dosis administrada. (2)

Los bloqueantes beta-adrenérgicos principales son: el propanolol, derivado del naftaleno y empleado como clorhidrato; el alprenolol, clorhidrato, derivado del benceno, con un grupo alilo y de potencia bloqueante adrenérgica menor que el anterior; el oxoprenolol, presencia de oxígeno formando un grupo oxialilo; metoprolol, con un grupo metoxietilo; acebutolol, con un grupo butiramido sobre el benceno; nadolol, deriva del tetrahidronaftaleno; timolol, con un complicado núcleo morfolinotiadiazol y una cadena lateral. (1)

Los bloqueantes beta-adrenérgicos se absorben bien por vías parenterales; por la vía bucal debe tenerse en cuenta que se metabolizan extensamente en su pasaje por el hígado. Una vez absorbidas las drogas llegan a la sangre donde se encuentran combinadas con las proteínas plasmáticas en proporción variable según los distintos compuestos. (2)

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark, Wesley. G. GOTH FARMACOLOGIA MEDICA. Mosby/Doyma Libros. México. 1995.
2. Bowman W.C. FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS. APLICACIONES CLINICAS. 2ª ed. Ed. Interamericana. México.
3. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DEL E TERAPEUTICA. 9ª ed. Ed. Mc. Graw Hill Interamericana. 1996. México.
4. Bertram, G. Katzung. ARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. Ed. El Manual Modemo. 6ª. Ed. 1996. México.

CONCLUSIONES

Se pretende que al finalizar el manual sea útil para los alumnos y aquellas personas que deseen ampliar sus conocimientos sobre Farmacología, utilizándose como un libro de texto o de consulta.

En este manual incluimos la mayor variedad de categorías de medicamentos existentes, sus acciones y aplicaciones terapéuticas, dando a entender así cada una de las áreas y procesos farmacológicos.

Al desarrollar cada una de las unidades del temario conforme cinco bibliografías diferentes, se logra que los conceptos manejados sean fácilmente comprendidos por el lector, al igual que los términos desconocidos sean explicados fácilmente, además de la ventaja que proporciona el tenerlo todo en un solo documento para así facilitarle al alumno el estudio de la materia.

Este manual, ayuda al entendimiento de la relación entre medicamento y los sistemas y mecanismos biológicos.

Es importante crear conciencia de que el objetivo primordial del conocimiento de la Farmacología es lograr en lo posible la Salud del paciente a través de la prevención y tratamiento de enfermedades.

Este manual ha sido escrito con el deseo de ayudar y facilitar el estudio de la Farmacología a los estudiantes; se expone cada una de las unidades del temario desarrolladas punto por punto logrando así lo antes mencionado.