

MANUAL DE CONOCIMIENTOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA



Sergio Alberto Viruete Cisneros
(Coordinador)

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Manual de conocimientos básicos de farmacología

Manual de conocimientos básicos de farmacología

Sergio Alberto Viruete Cisneros
(Coordinador)

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
2015

La publicación de este libro se financió con recursos del Profocie 2014.

Primera edición, 2015

D.R. © 2015, Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de la Costa
Av. Universidad 203, Delegación Ixtapa
48280 Puerto Vallarta, Jalisco

ISBN: 978-607-742-287-7

Impreso y hecho en México

Printed and made in Mexico

Contenido

1.	Conceptos básicos de farmacología	7
	<i>Sergio Alberto Viruete Cisneros, Karla Verónica Barrios Pérez y Paola Stephanie García Vargas</i>	
2.	Historia y farmacognosia	15
	<i>Alan Yasser Cárdenas Molina, Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez y Óscar Axel Guerrero Camacho</i>	
3.	Naturaleza química de las drogas	28
	<i>Francis Uriel Corona Anguiano, Paola Stephanie García Vargas y Karla Verónica Barrios Pérez</i>	
4.	Nomenclaturas	36
	<i>Óscar Axel Guerrero Camacho, Paola Stephanie García Vargas y Francis Uriel Corona Anguiano</i>	
5.	Administración de medicamentos	41
	<i>Alan Yasser Cárdenas Molina, Paola Stephanie García Vargas y Francis Uriel Corona Anguiano</i>	
6.	Liberación y absorción de fármacos	63
	<i>Paola Stephanie García Vargas, Francis Uriel Corona Anguiano y José Luis Rojas Aréchiga</i>	
7.	Distribución.	75
	<i>Óscar Axel Guerrero Camacho, Paola Stephanie García Vargas y Karla Verónica Barrios Pérez</i>	
8.	Biotransformación y excreción	83
	<i>Óscar Axel Guerrero Camacho, Karla Verónica Barrios Pérez y Alan Yasser Cárdenas Molina</i>	

9.	Farmacodinamia	100
	<i>Alan Yasser Cárdenas Molina, Paola Stephanie García Vargas Karla Verónica Barrios Pérez</i>	
10.	Farmacología molecular	109
	<i>José Luis Rojas Aréchiga, Óscar Axel Guerrero Camacho y Alan Yasser Cárdenas Molina</i>	
11.	Farmacometría.	122
	<i>Karla Verónica Barrios Pérez, Sergio Alberto Viruete Cisneros y Francis Uriel Corona Anguiano</i>	
12.	Farmacología	131
	<i>Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez, Francis Uriel Corona Anguiano y Alan Yasser Cárdenas Molina</i>	
13.	Posología.	148
	<i>Francis Uriel Corona Anguiano, Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez y José Luis Rojas Aréchiga</i>	
14.	Placebos y nocebos	160
	<i>Alberto Carlos Robles Solís, José Luis Rojas Aréchiga y Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez</i>	
15.	Fármacos biotecnológicos.	165
	<i>Sergio Alberto Viruete Cisneros, Alberto Carlos Robles Solís y José Luis Rojas Aréchiga</i>	
	Notas	171

Conceptos básicos de farmacología

Sergio Alberto Viruete Cisneros

Karla Verónica Barrios Pérez

Paola Stephanie García Vargas

Farmacología

La farmacología es la ciencia biomédica que estudia el origen, las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y las interacciones fármaco-organismo. Se considera de manera general como el estudio de los fármacos, y tiene una connotación clínica cuando dichos fármacos son utilizados para el diagnóstico, prevención y tratamiento de una enfermedad.^{1,2}

Fármaco

Toda sustancia química cuyo origen puede ser natural, sintético, semisintético o biotecnológico que al interactuar con un organismo vivo da lugar a una respuesta biológica medible. Se busca sea benéfico para el organismo involucrado aunque puede generar reacciones adversas. Dicho en otras palabras, es aquella sustancia que produce efectos medibles en los organismos vivos y que se absorbe, es susceptible de transformarse, almacenarse o eliminarse de dicho organismo, y lo más importante, que desencadena una actividad biológica en el mismo. Esta definición ampara a aquellas sustancias de interés clínico, es decir las sustancias que

utilizamos para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes entidades nosológicas.^{2,3}

Para que una sustancia biológicamente activa se clasifique como fármaco, debe administrarse a un organismo vivo de manera exógena y con fines médicos. Así pues, las diferentes hormonas, anticuerpos, interleucinas y vacunas son considerados fármacos al ser administrados de manera exógena.^{2,3}

Medicamento

Para el uso clínico, los fármacos se expenden y administran principalmente en la forma de medicamentos, los cuales contienen uno o la combinación de varios fármacos en conjunto con otras sustancias denominadas excipientes, estos últimos son compuestos inertes que facilitan su administración. Los medicamentos están destinados a ser utilizados en personas o animales con el fin de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, síntomas o signos patológicos.^{3,4}

Droga

Desde el punto de vista farmacológico, es aquella sustancia de abuso que puede tener origen en la naturaleza o ser producida de manera sintética. Sin embargo, muchos fármacos pueden caer en el rubro anterior y ser considerados una droga. La confusión entre fármaco y droga se genera a partir de la castellanización de la palabra inglesa “*drug*” la cual es utilizada en dicho idioma para referirse a los fármacos.²

De acuerdo con la OMS, droga: “Es toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración de algún modo, del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas”.²

Farmacología general

Para delimitar el concepto, debemos recordar la definición inicial de este capítulo y especificar que en el contexto de farmacología general nos referimos al abordaje de dicha ciencia desde el punto de vista amplio, aprendiendo los conceptos básicos de la misma, sin abundar en los aspectos que caracterizan a cada una de las ramas especializantes, las que se abordarán en la farmacología especial. Tenemos, pues, la siguiente definición: es la ciencia que estudia los principios y conceptos comunes a todos los fármacos, cuyo campo no se encuentra bien definido debido a la extensión de dicha ciencia.⁵

Farmacología especial

Estudia los fármacos y medicamentos, tanto sus propiedades físico-químicas como sus interacciones con el organismo o viceversa, de acuerdo al sitio donde actúan en el ser vivo.⁵

Farmacología clínica

Ciencia y especialidad médica que utiliza los principios científicos de la farmacología para entender la interacción entre los fármacos y el organismo humano. Como especialidad médica de forma multidisciplinaria participa en el aumento de la eficacia y la disminución de riesgos del uso de medicamentos en el humano. Es la especialidad que evalúa los efectos de los fármacos en la especie humana, tanto en la población general como en subgrupos específicos y en pacientes concretos. Esta evaluación se centra en la farmacovigilancia y en la farmacoeconomía, integrando conocimientos basados en la medicina, la farmacología y la epidemiología.^{2,6}

Farmacología experimental

Especialidad farmacológica que se encarga de obtener datos farmacológicos de modelos experimentales *in vivo* o *in vitro* y aplica sus conocimientos al desarrollo de nuevos fármacos o a la interpretación de mecanismos de acción que pueden ser posterior-

mente extrapolados a pacientes. Es importante señalar que en la farmacología experimental no se cuenta con actividad clínica.²

Farmacoepidemiología

La farmacoepidemiología evalúa el efecto de los fármacos en grandes poblaciones después de la comercialización de los medicamentos, utilizando herramientas de análisis descriptivo y etiológico. Todo esto se logra sin un diseño experimental, cuya finalidad es complementar los conocimientos generados por las fases preclínica y clínica.⁷ Mantiene estrecha relación con la farmacovigilancia, la farmacoeconomía y los estudios de utilización de medicamentos.⁸

Toxicología

Es la rama de la farmacología que estudia los efectos tóxicos de las sustancias químicas sobre los sistemas vivos, desde células individuales hasta seres humanos o ecosistemas complejos. Identifica y describe la dosis, naturaleza, incidencia, severidad, reversibilidad y mecanismos de producción del efecto tóxico.¹

Farmacovigilancia

El estudio de los determinantes, características y efectos del uso de los medicamentos en grandes poblaciones a través de un conjunto de actividades que tratan de la detección, valoración, comprensión y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otro problema relacionado con los fármacos, sustancias herbolarias, medicamentos y vacunas. Es definida por la OMS como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS, 2002).^{2, 9, 10}

Terapéutica

Especialidad de la medicina que se dedica al estudio de los medios de curación y alivio de las enfermedades. Es el conjunto de medidas destinadas a modificar la historia natural de la enfermedad, en beneficio del paciente. Su objetivo principal es conseguir la curación definitiva y sin secuelas al afectado.^{3, 11}

Farmacogenética

Rama de la farmacología encargada del estudio de la influencia de la herencia o la variabilidad genética sobre los efectos resultantes de los fármacos. Permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a drogas.²

Farmacoeconomía

Estudia el costo-beneficio de los medicamentos y tecnología médica en cuanto a su desarrollo, fabricación, comercialización, en relación a su beneficio sobre los seres humanos, impacto económico y presupuesto estatal. Combina la economía, bioestadística, epidemiología y análisis de decisiones.^{2, 12}

Farmacognosia

Es la ciencia que estudia el origen de los fármacos, es decir, el estudio de la materia prima o principios activos de origen biológico (vegetal, animal o mineral), que se utilizan para mejorar la salud y el bienestar de los seres vivos, en otras palabras: que tienen un potencial terapéutico.^{3, 13, 14}

Farmacocinética

Es la rama de la farmacología que se encarga de estudiar los mecanismos de liberación, absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos. Es decir, estudia los procesos a los que es sometido el fármaco, por acción del organismo vivo.^{2, 3, 15, 16}

Farmacodinamia

Rama de la farmacología encargada de estudiar las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos, órganos, sistemas y su mecanismo de acción bioquímico o molecular.^{2, 3, 15, 16}

Farmacometría

Estudia la relación entre la dosis de los fármacos y las respuestas biológicas mediante la expresión gráfica de las curvas cuantales y graduales, tanto en la etapa preclínica como en la clínica.^{2, 3, 15, 16}

Farmacología

Estudia las reacciones indeseables esperadas por los efectos de las drogas administradas adecuadamente.¹⁷

Posología

Estudio de la cantidad de medicamento que se requiere para poder producir los efectos terapéuticos deseados.¹⁵

Prescripción

Es el acto profesional del médico que consiste en recetar o indicar una determinada medicación o cierto tratamiento terapéutico a un paciente con el fin de obtener una mejora en el estado de salud, siguiendo la normativa aplicable.¹⁵

Toxón

Toda sustancia química que administrada a un organismo vivo, tiene efectos nocivos.¹⁸

Xenobiótico

Es todo compuesto químico que no forme parte de la composición básica de los organismos vivos y que interactúe con el mismo.³

Bibliografía

1. Katzung, B. (2013). *Farmacología básica y clínica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
2. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
3. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición) México: Textos Universitarios.
4. Galbis, J. (2000). *Panorama actual de la química farmacéutica*. España: Universidad de Sevilla.
5. Blanch, C. (2006). *Técnicas básicas de enfermería*. España: Editorial Thompson Paraninfo.
6. Armijo, J. et al. (2003). *Farmacología humana* (3ª edición). España: Editorial Masson
7. Bégaud, B. et al. (2002). *Farmacoepidemiología: definición, problemas, metodología*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Recuperado 25/04/14 disponible en: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/farma101web.htm>.
8. Alvarez, L. et al. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: concepto y metodología. *Seguim farmacoter*, 2(3): 129-136. Recuperado de: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-02/129-136.pdf>. Fecha de consulta: 25 de abril de 2014.
9. Duran, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas*. España: Editorial Médica Panamericana.
10. Secretaría de Salud (2013, 07 de ene.). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado de: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013&print=true. Fecha de consulta: 25 de abril de 2014.
11. Álvarez, R. (1996). *El método científico en las ciencias de la salud*. España: Ediciones Díaz de Santos.
12. Gálvez, A. (1999). La farmacoeconomía en la eficiencia de la salud pública. *Rev Cubana Salud Pública*; 25(1), 81-5. Recuperado de: http://www.scielo.cu/scielo.php?pid=S0864-34661999000100010&script=sci_arttext. Fecha de consulta: 25 de abril de 2014.
13. Díaz, L (2006). *Farmacognosia Especial*. España: Editorial Elsevier.
14. Cortez-Gallardo V. et al. (2004). Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas, *Rev Biomedica*; 15(2). 123-136. Recuperado <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb041527.pdf>. Fecha de consulta: 25 de abril de 2014.

15. Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.
16. Brunton, L. (2011). *Godman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics* (12th edition). EE.UU.: McGraw-Hill.
17. Naranjo, P. (1995). *Manual de farmacología*. EE.UU.: Editorial Universitaria.
18. Repetto M. (2009). *Toxicología Fundamental* (4^a edición). Ediciones Díaz de Santos.

Historia y farmacognosia

*Alan Yasser Cárdenas Molina
Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez
Óscar Axel Guerrero Camacho*

Introducción

El ser humano desde su origen se ha visto en la necesidad de utilizar los medios que le proporciona la naturaleza para procurar su bienestar, ya sea creando una simple herramienta de trabajo, un refugio e incluso para mejorar su estado de salud.

El uso de los recursos naturales con fines terapéuticos es generado a partir de un conocimiento adquirido de la experiencia que le dio un carácter mágico-religioso a los efectos que poseían en el organismo. Este pensamiento mágico-religioso ha evolucionado —aunque no se ha extinguido—, a partir del avance científico para comprender a fondo las características fisicoquímicas de estos recursos, y la interacción con nuestro organismo.¹

La farmacognosia estudia el origen natural de los fármacos, incluyendo la historia de su uso apoyado en la etnofarmacología, preparación, identificación y evaluación de los principios básicos y principios activos.²

Antecedentes históricos de los fármacos

“Si queremos ver lo que hay ante nosotros debemos mirar para atrás”.

Albert Szent-Györgyi,
Premio Nobel de Bioquímica (1937).

Este conocimiento empírico dio como resultado la llamada materia médica, raíz histórica de la farmacología y piedra angular de la actual ciencia farmacológica.¹

El empleo de plantas o sustancias de origen animal como medios curativos tiene sus orígenes desde el paleolítico, durante el cual se utilizaban conjuros y ritos mágicos, alimentados de un componente psicológico del paciente. Este empleo y conocimiento se extendieron a civilizaciones ubicadas en el Valle del Nilo, la planicie del Tigris y del Éufrates que aportaron gran parte del desarrollo de la medicina occidental.¹

Los antecedentes de la farmacología resultan tan extensos que es necesario dividirla en periodos: el propio de culturas primitivas, época antigua, medieval y el periodo moderno.^{1,3} Resaltan dentro de las escrituras de conocimiento médico más antiguas las de Mesopotamia, constituidas por tablillas de arcilla grabadas en escritura cuneiforme que describen el uso de plantas como la casia, el tomillo y la adormidera, así como el código Hammurabi (1700 a. de C.) donde se describe el uso del regaliz, entre otros remedios.^{1,3}

La Antigüedad

Los inicios del uso racional de los fármacos se encuentran documentados en tablillas de arcilla y papiros, y corresponden a las grandes civilizaciones tales como Egipto, Babilonia, India y China. En dichas evidencias se revela la separación gradual de la curación mágica o espiritual respecto a la curación empírica.^{1,4}

En Egipto el papiro más importante es el de Ebers, con más de 20 metros de largo y que menciona más 7,000 sustancias medicinales empleadas en recetas que muestran el arraigado sentido mágico al combinar conjuros con sustancias de origen natural. Toda curación comienza con una oración o conjuro al cual se le agrega-

ría un prescrito medicinal. La cultura egipcia aportó grandes desarrollos a la medicina y especialmente contribuyó a la especialización de la cirugía y obstetricia como parte de la medicina.^{1,4}

En Babilonia se identificaban dos clases de profesionales de la salud: *Asipu* era el nombre de los curanderos mágicos, que se basaban intensamente en objetos “mágicos” (sortilegios, piedras mágicas, etc.), mucho más que cualquier sustancia vegetal para brindar bienestar y salud. Se denominaba *Asu* al curandero empírico, que recurría a la utilización de fármacos o sustancias medicinales obtenidas de forma natural, manipulándolos en dosis y preparados, como incluso se emplean actualmente (supositorios, píldoras, lavados, enemas y pomadas, etcétera). Ambos formaban un equipo de trabajo y parecía no existir competencia entre ellos, por el contrario cooperaban para el alivio del paciente, de esta forma el paciente iba de un curandero a otro hasta obtener una cura integral.^{1,4}

Tanto en Egipto como en Babilonia, la importancia del aspecto sobrenatural no limitó el desarrollo de personal especializado en la fabricación y venta de fármacos.^{1,4}

En la Grecia antigua (800 años a. de C.) es donde se desarrolla la profesión médica moderna de Occidente. En el concepto de droga o “*pharmakon*” confluyen el pensamiento mágico y el empírico, ya que el significado de dicha palabra era “sortilegio, veneno o remedio”. En Florencia, Aulo Cornelio Celso escribe el primer libro médico y divide a los fármacos en purgantes, vomitivos, diuréticos, sudoríferos, narcóticos y estimulantes.¹

Los médicos primitivos en Grecia habían avanzado de tal manera que podían diagnosticar las causas naturales de la enfermedad, sin embargo aún no separaban la curación mágica de la empírica.

Posteriormente, alrededor de los 590 a 430 años a. de C., los médicos griegos preferían indicar cambios en la dieta y en el estilo de vida antes de utilizar fármacos. Estaban capacitados en la bibliografía atribuida a Hipócrates de Cos (435 a. de C.), el cual se fundamentó sobre lo expuesto por filósofos como Tales (590 a. de C.), Anaximandro (550 a. de C.), Parménides (470 a. de C.) y Empédocles (450 a. de C.), que formaban parte de dicha bibliografía y a partir de la cual se forjó un vínculo conceptual entre el ambiente y la humanidad, mediante la asociación de los cuatro elementos

(tierra, aire, agua y fuego) con los cuatro humores que gobiernan el cuerpo (bilis negra, sangre, bilis amarilla y flema).

A partir de los escritos de Galeno, el sistema humoral de la medicina predominó durante los 1,500 años siguientes. Galeno ideó un sistema que intentaba equilibrar los humores del individuo enfermo por medio del empleo de fármacos de naturaleza supuestamente opuesta. La influencia de Galeno fue tan profunda entre quienes practicaban la medicina, que la base de su enfoque curativo se combinó con la tradición y superstición para guiar a la gente en su propio tratamiento de los padecimientos.

De forma paulatina los griegos guiaron a la farmacología de empírica y mágica a un nivel de estudio preciso, científico y técnico, incrementando las posibilidades de elaboración, dosificación y administración.²

La Edad Media

En la denominada “era del oscurantismo” durante los siglos del v al ix, se ha demostrado que existieron muchos avances en el cuidado de la salud humana, entre ellos la aparición de una nueva profesión independiente que surgió en la civilización islámica: la farmacia.¹

Durante este periodo, el uso de fármacos para el tratamiento de las enfermedades experimentó otro cambio tras el cierre de los templos paganos, los cuales operaban con los métodos curativos grecorromanos.¹

El tratamiento farmacológico racional declinó en Occidente, ante la enseñanza impartida por la Iglesia de que el pecado y la enfermedad estaban íntimamente relacionados. Los monasterios se convirtieron en centros de curación tanto del espíritu como del cuerpo. Los monjes reunieron sus propias versiones breves de los textos médicos clásicos (epítomes) y plantaron jardines para cultivar las hierbas medicinales que ya no estaban al alcance tras la disminución del intercambio y del comercio. Firmes en su fe, atribuyeron sus curaciones al deseo de Dios más que a sus escasos recursos médicos.¹

En las naciones islámicas, médicos como Rhazés (860-932 d. de C.) y Avicena (980-1063 d. de C.) sumaron sus aportes a los escritos de los griegos, lo cuales habían sido traducidos al árabe. Los

médicos árabes rechazaron la vieja idea de que los medicamentos con mal sabor actuaban mejor. Dedicaron gran esfuerzo a hacer sus fórmulas agradables y apetitosas, por medio del plateado y el dorado de las píldoras, así como el uso de jarabes.¹

La Edad Moderna (partiendo del renacimiento)

El siglo xvi llegó con una farmacia con méritos propios, que ha continuado hasta nuestros días.²

La nueva farmacología sentó sus bases a partir de los siglos xvi y xviii. El viejo sistema de los médicos griegos cedió el paso a otro, elaborado a partir de la ciencia experimental.²

Paracelso estudió medicina aunque no logró graduarse, su principal aporte fue desechar la teoría humoral de Galeno. Popularizó el uso de tinturas y extractos químicos, elaboro el láudano, tintura de opio (usada hasta nuestros días), se pronunció en contra de la mezcla de fármacos derivados de los reinos animal y vegetal, y se dio cuenta que cualquiera que fuera sustancia activa se encontraba diluida en los ingredientes inertes hasta encontrar concentraciones eficaces. Introdujo el mercurio al tratamiento de la sífilis. Comprendió la relación entre la cantidad de fármaco administrada y sus efectos beneficiosos o dañinos, por lo que postulo: “Todas las cosas son venenos, es únicamente la dosis lo que establece la diferencia”.²

En el siglo xvi, Boyle, Sthal y Lavoisier comienzan a hacer posible la producción y control de la manipulación de sustancias con ayuda de métodos químicos.²

Un siglo más tarde, cuando William Harvey publicó sus estudios sobre la circulación de la sangre, comenzó el estudio científico de la acción de los fármacos y se abrió el camino a la nueva vía de administración: la endovenosa.²

Se introducen en Europa gran número de drogas procedentes de América y se elaboraron las primeras farmacopeas.²

En la práctica médica los medicamentos obtenidos mediante procesos químicos se volvieron más frecuentes, esto obligo a que los farmacéuticos aprendieran nuevos métodos de preparación y manipulación.²

Los principios básicos no eran ahora plantas, minerales o animales sino productos químicos purificados. La primera síntesis química que se consiguió en el laboratorio fue la de la urea, a partir del cianato amónico, obra de Friedrich Wöhler en 1828. A partir de allí se inició la síntesis de nuevos productos químicos.²

Se introdujeron los primeros hipnóticos: cloral (1869), sulfonal (1885), veronal (1905), luminal (1911); los antirreumáticos: ácido salicílico (1860), ácido acetilsalicílico (1884); los antitérmico-analgésicos: antiparina (1884), piramidón (1894), estovaína (1904; anestésico local).² En 1921 Nicolae Constantin Paulescu, profesor de la Facultad de Medicina de Bucarest, descubre la hormona antidiabética liberada por el páncreas, que posteriormente en 1922 es empleada en pacientes diabéticos por Frederick Banting, quien le da el nombre de insulina, haciéndose ambos acreedores del premio Nobel de Fisiología o Medicina.²

Con el paso del tiempo y el avance de la tecnología se han ido descubriendo nuevas sustancias que pueden ser empleadas en el tratamiento de diferentes padecimientos, tal es el caso de los antagonistas de calcio que fueron desarrollados en los años ochenta en la terapéutica de la hipertensión arterial.²

El gran desarrollo de la biotecnología y la ingeniería genética ha permitido el surgimiento de nuevas técnicas, como la utilización ADN recombinante para la síntesis de diversas sustancias en una gran cantidad. Algunos ejemplos de éstas son: la somatostatina, la insulina, los interferones, la estreptoquinasa y la eritropoyetina.²

Con el “Proyecto genoma humano” en el año 2000 se logró codificar 97% del genoma humano, lo cual dio pauta a la realización de investigaciones que han permitido instaurar tratamientos específicos para entidades patológicas que hasta la fecha se habían considerado incurables, es decir, el desarrollo de la terapia génica.²

Utilidad de la farmacognosia

La farmacognosia es la rama de la farmacología que se ocupa del estudio de la historia y el procesamiento de los compuestos químicos obtenidos de la naturaleza para su aplicación en el desarrollo de nuevos productos que sean de beneficio para la vida del ser humano.¹

Dentro de los campos que abarca su aplicación, se encuentran diversas ramas de la industria: alimenticia, cosmética, textil y claramente la farmacéutica. El enfoque de la farmacognosia va hacia el mayor aprovechamiento de los recursos naturales para optimizar los beneficios que pueden ofrecernos.¹

Valor de la herbolaria

La aplicación de la botánica a la medicina dio origen a la herbolaria, la cual consiste en el uso de hierbas para curar enfermedades que aquejan al hombre.⁵

A partir de este conocimiento generado por la experiencia de la herbolaria, los químicos han aislado principios activos los cuales han sido estudiados por la farmacología para conocer sus propiedades en los seres humanos.⁵

La importancia de la herbolaria en las sociedades antiguas fue tan extendida que, a la fecha, en las culturas modernas aún nos vemos influenciados por estos conocimientos y seguimos desarrollando conocimiento a partir de los fundamentos místico-religiosos a los que se les atribuían los efectos terapéuticos de las plantas, haciendo uso de métodos modernos para comprender el efecto de los principios activos contenidos en estos productos naturales.⁵

A pesar de los beneficios observados por el uso empírico de diferentes hierbas, es muy difícil estandarizar su aplicación a la práctica clínica. Una de las razones que lo limita es la gran variabilidad en la concentración de principios activos y otras sustancias que contienen las plantas; además de que no es posible controlar la dosificación y su composición, también se ve alterado por factores como las características del suelo donde crece o contaminantes que pudieron haberse añadido durante su crecimiento. Es por eso que a pesar de que en ocasiones la implementación de un tratamiento herbolario puede arrojar resultados positivos, no es seguro obtener el mismo resultado si se aplica de una manera generalizada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que todos estos efectos que causan las diversas hierbas, los múltiples estudios que se hacen, arrojan nuevos principios activos que pudieran ser aislados y aplicables en la terapéutica de diversas enfermedades.⁵

Sin importar los grandes avances en la industria farmacéutica y el desarrollo de fármacos específicos para el tratamiento de cier-

tas afecciones, aun siendo éstos sometidos a un riguroso método científico, se sigue observando en diversos países (como EE.UU. y México) un aumento en el uso de hierbas con fines medicinales. A pesar de que es un hecho que nunca dejarán de implementarse, en la actualidad comienza a existir una simbiosis entre la herbolaria y la medicina moderna.⁵

Recolección de plantas

La evolución en el empleo de los medicamentos naturales y el conocimiento adquirido por medio de la experiencia de las antiguas culturas permitieron el desarrollo de métodos específicos de recolección y preparado. Si bien muchas de estas prácticas se basan en creencias míticas o de carácter religioso, otras tienen un verdadero fundamento científicamente probado. A partir de la experiencia se encontraron relaciones entre la forma de recolección, tanto como el empleo de distintas partes específicas de la planta, la influencia estacional en sus componentes y la manera en la que ésta se debe preparar para ser administrada.⁴

Este tipo de conocimiento ha llegado a ser comprobado igualmente por científicos dedicados a su estudio e incluso algunos han sustentado algunas de estas prácticas que influyen en la obtención del principio activo.⁴

Preparación de plantas medicinales

Hay diversas maneras en las que se pueden procesar las plantas medicinales, dependiendo de la afección a la cual este dirigida y la forma en que se desea administrar.⁴ A continuación exponemos algunos de los métodos más empleados para la creación de formulaciones que puedan ser administrables para las personas.

Tabla 2.1
Métodos de formulaciones administrables

Presentación	Método
<i>Tintura</i>	Hecha a base de una mayor parte de alcohol, agua y una porción de la planta. El alcohol favorece la liberación del principio activo y funciona también como conservador. Son de uso interno.
<i>Maceración</i>	Se basa en el ablandamiento de la planta en un medio líquido como agua o alcohol, obteniendo el principio activo. Es para uso externo.
<i>Pomada</i>	Consiste en la mezcla de un medio sólido y grasoso (vaselina) con tinturas o plantas. Se limita para su uso externo.
<i>Tónico</i>	Se basa en la combinación de varias tinturas añadiendo un medio diluyente como el vino o la miel. Es para uso interno.
<i>Desparasitante</i>	En una cápsula se envasan plantas secas o tintura para ser consumidas. Para uso interno.
<i>Polvo</i>	Se basa en la trituración de plantas secas que posteriormente pueden ser encapsuladas
<i>Jarabe</i>	Son sustancias bebibles, que emplean el principio activo diluido en soluciones acuosas con azúcar o miel como agregado

Obtención de fármacos

Durante siglos, el principal recurso de obtención de fármacos fue la naturaleza. Los fármacos procedían principalmente de tres reinos:

- *Vegetal*: raíces, plantas, flores, semillas, polen, resinas, etcétera.
- *Mineral*: hierro, calcio, arcillas, azufre.
- *Animal*: principalmente viseras.

Sin embargo, con el avance científico y tecnológico, actualmente los fármacos pueden ser sintetizados en laboratorios farmacológicos.

Tabla 2.2
Clasificación de los fármacos según su método de obtención

Naturales	El principio activo es una molécula ya existente en la naturaleza, cuya fórmula se conoce y puede sintetizarse.
Semisintéticos	El principio activo se sintetiza en el laboratorio haciendo modificaciones en la molécula natural con el fin de mejorar sus propiedades farmacocinéticas, potenciar o prolongar su efecto, o bien disminuir la aparición de reacciones adversas.
Sintéticos	No derivan de ningún producto natural conocido, es decir se fabrican íntegramente en el laboratorio farmacéutico tras muchas investigaciones.

Fitofármacos

Son aquellos medicamentos cuyo principio activo se obtiene a partir de plantas o de alguna parte de ellas. Esta categoría terapéutica está basada en el conocimiento generado por la experiencia. En el caso de los fitofármacos, el principio activo se obtiene a partir de un extracto vegetal; sin embargo, puede contener otros principios activos que o bien no tienen función o aún se desconoce su acción en el organismo. Pero a diferencia de la herbolaria, los fitofármacos son parte de una terapia medicamentosa racional que evolucionó a partir de los avances en la medicina y que permite aislar el principio activo para el tratamiento dirigido. Actualmente estos fármacos son sometidos a rigurosas pruebas y estudios para poder ser empleados en el ser humano.⁷

Obtención de los principios activos de los vegetales, animales y minerales

Para poder extraer el principio activo es necesario separarlo del compuesto primario vegetal, esto mediante procesos fisicoquímicos que permitan separar los componentes a fracciones que permitan aislar por completo el principio activo que se busca. Estos métodos podemos dividirlos en cinco grupos, por métodos mecánicos, por destilación, a partir de disolventes, cristalización y cromatografía.⁶

Extracción mecánica

Se puede realizar de dos formas, por expresión, la cual consiste en ejercer una presión sobre la droga mientras en el proceso se aumenta la temperatura, o a partir de incisiones por las que fluyen los componentes líquidos de la planta. Este tipo de extracción no es selectiva, es decir, no podemos aislar de manera exclusiva al principio activo, sin embargo nos permite separar los componentes sólidos de los líquidos para poder someterlos posteriormente a métodos que permitan separar los demás componentes encontrados en estos fluidos vegetales.⁶

Destilación

Es una técnica por arrastre de vapor que permite separar los componentes de acuerdo a su volatilidad. Los componentes más volátiles se evaporan y se separan de los menos volátiles para luego condensarse y de esta manera aislarlos del compuesto inicial.⁶

Extracción con disolventes

Este método permite separar, aislar el principio activo mediante fluidos con la capacidad de mezclarse con él sin modificarlo pero separándolo del compuesto primario que lo contenía. Se conocen dos métodos:

- Discontinua:
 - Maceración: los componentes sólidos se colocan en un recipiente con el solvente prescrito y se les deja reposar en un lugar tibio, agitando con frecuencia hasta la disolución del material soluble.⁶
 - Digestión: maceración que se somete a un aumento de temperatura con suavidad, que permite la separación del principio activo.⁷
 - Infusión: el preparado previamente macerado se deja reposar en agua fría o en ebullición.⁷
 - Decocción: se extraen los componentes hidrosolubles y termoestables de drogas crudas hirviendo con agua, después el extracto se deja enfriar y se filtra.⁷

- Continua:
 - Percolación: la maceración o preparado se mezcla con un solvente hasta tener una mezcla homogénea. Posteriormente, la mezcla se deja reposar aproximadamente 15 minutos, se transfiere a un colador y se deja hasta que todo el contenido se haya filtrado.⁷

Cromatografía

Esta técnica nos permite separar los compuestos en una mezcla gracias a dos efectos:

- a) *Retención*. Este efecto se causa por una fase estacionaria influenciada por un sólido o líquido anclado a un soporte sólido sobre la mezcla que deseamos separar.⁷
- b) *Desplazamiento*. Efecto que se ejerce sobre los componentes de la mezcla por una fase móvil, que puede ser un líquido o un gas.⁷

La migración de los componentes se logra cuando el componente móvil atraviesa la fase estacionaria de la mezcla, aquellos componentes que se anclan con mayor fuerza a la fase estacionaria se moverán menos o de forma más lenta, mientras que los componentes que tengan menos afinidad por la fase estacionaria se desplazarán a diferentes velocidades, dependiendo del peso de la molécula y de sus cargas debido a la fuerza de desplazamiento que se ejerce sobre el compuesto. Este desplazamiento genera bandas entre componentes —los más alejados de la fase estacionaria serán los de menor peso molecular— y de esta manera, se logra separar los componentes de la mezcla.⁷

Cristalización

La cristalización es una técnica que se basa en la mayor solubilidad que suelen presentar los sólidos en un disolvente caliente.⁶ Se realiza mediante la mezcla del sólido a purificar en un solvente que se mantiene a altas temperaturas para conseguir la saturación del mismo. Posteriormente, se filtran las impurezas y se deja enfriar la mezcla para la formación de cristales purificados.⁷

Bibliografía

1. Morón, F. (2002). *Farmacología general*. Cuba: Editorial Ciencias Médicas.
2. Cortez-Gallardo V. et al. (2004). Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas, *Rev Biomedica*; 15(2). 123-136. Recuperado de: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb041527.pdf>. Fecha de consulta: 25 de abril de 2014.
3. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
4. Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.
5. Mendoza, N. et al. (2002). Herbolaria. *Actualidades farmacológicas*. México: Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. Recuperado de: www.ejournal.unam.mx/rfm/no48-6/RFM48606.pdf. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2014.
6. Arango-Toro, O. (2005). El uso de hierbas medicinales puede producir graves problemas nefrológicos y urológicos. *Actas Urológicas Españolas (en línea)*, 29 8. Septiembre. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062005000800016&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Fecha de consulta: 26 de junio de 2014.
7. Osorio, E. (2009). *Aspectos básicos de farmacognosia*. Colombia: Universidad de Antioquia. Recuperado de: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/Farmacognosia.pdf>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.

Naturaleza química de las drogas

*Francis Uriel Corona Anguiano
Paola Stephanie García Vargas
Karla Verónica Barrios Pérez*

Anteriormente, las farmacias se enfocaban únicamente a desarrollar formas para la administración y aislamiento del principio activo, como son las tinturas, la maceración, las pomadas y los jarabes, entre otras; conocimiento adquirido por años de estudio de las antiguas culturas. Para 1920-1930 las drogas sintéticas hacen su aparición, principalmente por la creación de las sulfas.¹

La mayoría de las nuevas drogas incluye productos de la química orgánica sintética, aunque aún se encuentran principios activos de origen natural, sobre todo la mayoría de los antibióticos; sin embargo, incluso en este último grupo, la química se volvió importante para su producción en grandes cantidades y la búsqueda de la pureza adecuada, con el objetivo de tener compuestos más potentes o con mayor eficacia que los naturales.¹

La química farmacéutica es una rama de la farmacología cuyo objetivo es el estudio de fármacos e involucra los aspectos en la producción del mismo, desde su síntesis, aislamiento y sus acciones terapéuticas para una patología específica, intentando comprenderlos a nivel molecular por las características químicas del fármaco.^{1,2}

Actualmente se sabe que la capacidad de una droga para desempeñar la acción deseada a nivel de órgano diana depende de tres características de la molécula: el tamaño, la forma y el grado de ionización; si la molécula llega a modificarse en alguna de estas tres

características, entonces la acción del fármaco cambiaría con un aumento en la actividad o viceversa.^{1,3}

Para comprender mejor las variaciones que puede tener la acción de una droga según las modificaciones en su molécula y como ésta puede mejorar o disminuir su acción terapéutica se emplea el enfoque analógico.¹

Enfoque analógico

Esta es la forma más utilizada de obtener drogas que se utilizarán en la terapéutica de patologías específicas. Como su nombre lo indica, consiste en la creación de análogos de una molécula farmacológica previa, conocida por tener una eficacia para tratar determinada enfermedad. Sirve como “molécula guía” para buscar una nueva actividad biológica, mayor potencia en menor dosis, disminuir la toxicidad del fármaco, mayor selectividad y mayor o menor duración de la actividad de la droga.¹

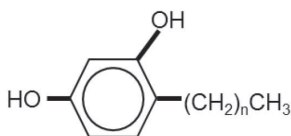
Tamaño

Según el tamaño de las moléculas podemos tener:

Homólogos

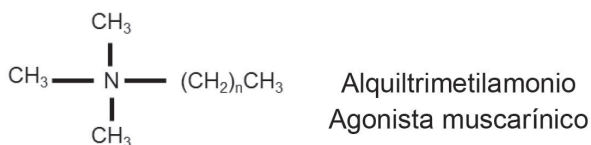
Son análogos en los que cambia la estructura de la molécula guía por el incremento o disminución en la fórmula molecular, como es el incremento o reducción en la cadena de carbonos. Se utiliza para conocer la relación que existe en la actividad terapéutica de un fármaco con la longitud de la molécula o en otras palabras, su cantidad de grupos metilos (CH_3). Por lo regular se considera que conforme las cadenas alquílicas aumentan de tamaño, mayor será su acción hasta llegar a un punto inmejorable para la terapéutica, del cual si se continúa incrementando el número de cadenas vuelve a disminuir la eficacia. Por ejemplo, la actividad de los compuestos fenólicos frente a *B. typhosus*, medida por el coeficiente de fenol logra su actividad óptima cuando es hexilresorcinol, que cuenta con una cadena de 6 átomos de carbono en su cadena lateral. Si

disminuyéramos o aumentaríamos la cadena alquila la efectividad de la molécula frente a *B. typhosus* disminuiría.^{1,4}



Hexilresorcinol

Hay ocasiones en que el cambio en el número de grupos metilos puede modificar la actividad de la molécula y no su potencia de acción, como en el caso de los análogos de alquiltrimetilamonio cuyo compuesto tiene seis carbonos. Esta molécula funcionaría como agonista muscarínico semejando la acción de la acetilcolina en el cuerpo humano; si al análogo se le aumenta a 7 u 8 carbonos, la molécula sería un agonista parcial; si contara con más de 9 carbonos, su acción buscaría contrarrestar la actividad de la acetilcolina, es decir, se convierte en antagonista muscarínico.^{1,3}

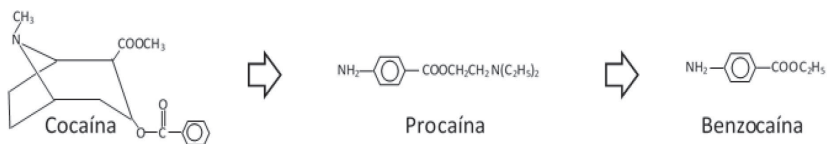


Fragmentación molecular

Esta es otra manera de observar la importancia que tiene la naturaleza química de una droga. Una molécula puede ser simplificada en estructura pero mantener la misma actividad en el organismo o continuar con la misma actividad biológica, pero llevándola a cabo de manera distinta.¹

Un ejemplo de la simplificación que se le puede hacer a una droga es la *cocaína*, que tiene actividad de anestésico local. Si se disocia de la molécula guía el grupo carbometoxi y el anillo tropano, la actividad anestésica se mantiene. La síntesis de *procaína*, molécula con segmento amínico hidrófilo fijado a una cadena intermedia que se une a la función éster lipófila, es la parte necesaria para mantener la actividad de anestésico local, y si a su vez a la

procaína se le elimina la sección amina, nos da benzocaína que sigue teniendo la misma actividad como anestésico local pero con diferente mecanismo de acción.¹



Esta fragmentación molecular ayuda para la comprensión de la relación estructura-actividad que existe y para la producción de fármacos cuando la base del principio activo proviene de un origen natural que puede ser de difícil acceso para su producción industrial, además ayuda a aumentar la pureza de la droga disminuyendo los efectos indeseables causados en la molécula guía.¹

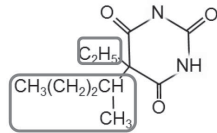
Forma

Estereoquímica

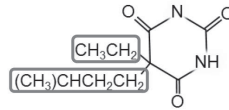
Los isómeros son aquellos compuestos que poseen diferentes funciones físicas o químicas pero que tienen una misma fórmula molecular. Al momento de ver el mecanismo de acción de una droga es importante tener en cuenta la estereoquímica de la molécula, considerando que al cambiar alguna de los grupos funcionales de la molécula, la actividad droga-receptor o enzima puede variar. Hay distintas formas de isomería: la posicional, geométrica y óptica, entre otras.^{1,2}

Posicional

En este tipo de isómeros, como su nombre lo indica, la molécula cuenta con la misma fórmula pero los grupos funcionales están en un orden distinto, lo que puede variar su actividad terapéutica cuando hablamos de una droga. Un ejemplo son un par de barbitúricos, el pentobarbital y el amobarbital.^{1,2,5}



Pentobarbital

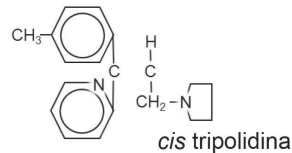
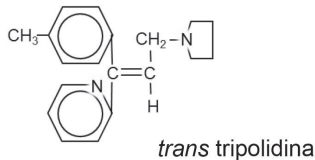


Amobarbital

Ambos difieren en su conformación molecular a nivel de 5 carbonos ubicados en su cadena lateral que se fija a su anillo barbitúrico, lo que modifica la duración de su acción farmacológica: mientras el pentobarbital tiene una acción corta el amobarbital es de acción intermedia.^{1, 2, 5}

Geométricos

En estos isómeros los grupos funcionales tienen sus enlaces al mismo carbono pero poseen una localización diferente en la molécula. En estos compuestos sus propiedades a nivel fisiológico pueden cambiar enormemente, pueden ir desde sólo disminuir en su potencia o en uno ser biológicamente activo y en el otro no tener actividad fisiológica alguna.^{1, 5}



El isómero *trans* de triprolidina es 1,000 veces más potente que el isómero *cis* como antagonista histamínico¹.

Ópticos

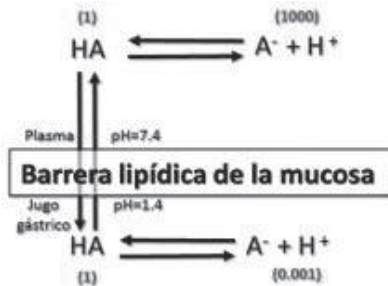
Los isómeros ópticos son moléculas que son imágenes especulares; a pesar de esta variación mínima, sus propiedades físicas son idénticas pero difieren en la rotación de la luz polarizada, aunque en ocasiones pueden variar la intensidad de sus acciones. Ejemplos de estas moléculas son el isómero R (-) adrenalina que es más potente en receptores alfa adrenérgicos y beta adrenérgicos que el isómero S (+) adrenalina.^{1, 5}

Es importante siempre tener en cuenta que incluso las variaciones en el tamaño o las más mínimas variaciones en la forma de una molécula, en la manera en que se distribuyen sus grupos funcionales, tendrán implicaciones en cómo desarrolle su acción un fármaco, que pueden ser en mayor o menor potencia.^{1,5}

Grado de ionización

A un amplio número de las drogas usadas en la terapéutica podemos clasificarlas como ácidos débiles o bases débiles, que se pueden encontrar en una solución en su forma ionizada ($A^- + H^+$) o no ionizada (HA). Las moléculas no ionizadas tienden a ser de carácter liposoluble por lo que pueden atravesar membranas plasmáticas, mientras las formas ionizadas tienen nula o poca liposolubilidad por lo que su paso a través de las membranas depende principalmente de la permeabilidad de la membrana; esto tiene una relación con la carga eléctrica de la membrana que tiende a ser negativa, entonces la capacidad de estos fármacos para realizar su acción dependerá de la cantidad de fármaco que permanezca en forma no ionizada o ionizada.^{1,3}

El pK_a es el pH en el cual la mitad del fármaco se encuentra en su forma no ionizada y la mitad en forma ionizada. En la siguiente imagen se ilustra el modo de distribución de un fármaco que es ácido débil y tiene un pK_a de 4.4, entre el jugo gástrico con un pH de 1.4 y la sangre con pH de 7.4, considerando la presencia de la mucosa gástrica (la cual es permeable a la forma no ionizada), el transporte del fármaco de un compartimiento a otro variará por la diferencia de pH.^{1,3}



Para conocer la relación entre la forma ionizada y la no ionizada según el pH del medio se utiliza la fórmula de *Henderson-Hasselbach*:

$$pK_a = \text{pH} + \log \left(\frac{\text{forma ionizada}}{\text{forma no ionizada}} \right)$$

En el ejemplo del fármaco ácido débil la relación de forma no ionizada/ionizada en el plasma es 1:1000 y en el jugo gástrico es 1:0.001. Vemos que la tendencia del fármaco de encontrarse en una forma predominante no ionizada en el jugo gástrico y en una forma ionizada en el plasma que disminuye su paso a través de la mucosa hace que el fármaco se encuentre en una cantidad mayor en un pH que tiende a la alcalinidad. Si cambiáramos a uno que es una base débil, la mayor distribución del fármaco sería en el medio que tiende a la acidez. Entonces, un fármaco ácido predomina en el medio que tiende más a la alcalinidad y un fármaco básico predomina en el medio más ácido.³

La importancia de tener en cuenta esto es que el grado de ionización de la molécula tendrá implicaciones en la distribución de los distintos compartimientos en el cuerpo humano y, por lo tanto, se infiere que tendrá implicaciones principalmente en la absorción, concentración y eliminación de un fármaco. Ejemplo de esto es la eliminación de un fármaco a través de la vía renal, el pH urinario tiende a variar desde 4.5 a 8. En los túbulos renales los fármacos no ionizados, es decir liposolubles, pueden reabsorberse por difusión pasiva y disminuir o retardar la eliminación del fármaco, entonces la eliminación de un fármaco ácido débil (ácido acetilsalicílico) puede aumentarse si se modifica el pH urinario para hacerlo ir hacia la alcalinidad.^{1,3}

Bibliografía

1. Gennaro, A. (2003). *Remington farmacia* (20ª edición). Buenos Aires: Médica Panamericana.
2. Camps, P. (2009). *Química farmacéutica I. Tomo I*. España: Universitat de Barcelona.
3. Brunton, L. (2011). *Godman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12ª edición). EE.UU.: McGraw-Hill.

4. Weininger, S. (1988). *Química orgánica*. España: Editorial Reverté.
5. Atkins, P. (2007). *Principios de química: los caminos del descubrimiento* (3ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Nomenclaturas

*Óscar Axel Guerrero Camacho
Paola Stephanie García Vargas
Francis Uriel Corona Anguiano*

El conocimiento y manejo correcto de la nomenclatura de los diversos fármacos existentes es un asunto de gran relevancia para búsqueda de información y referencias bibliográficas, y representa el consenso que debe existir para un manejo de medicamentos coordinado y que evite confusiones.^{1,2}

Nomenclatura experimental

El descubrimiento de un nuevo principio activo o la creación de un nuevo fármaco involucra la denominación de una sustancia nueva, que debe pasar por ciertas etapas hasta la designación de un nombre comercial.¹

A partir de que es descubierto, el fármaco recibirá un nombre provisional que lo identificará desde la investigación y durante las diferentes fases de la experimentación. A esto se le denominará código de laboratorio.¹

Este código estará conformado por una combinación de letras y números relacionados con la empresa o laboratorio que esté desarrollando el fármaco respectivo¹.

No tiene ningún carácter oficial y no está regulado por ninguna institución más que la que lo crea, pero es gran utilidad para su referencia bibliográfica en la publicación de diversos resultados donde

se muestren las pruebas realizadas con ese fármaco mientras se estudia.¹

Un ejemplo de una su estructura podría ser la siguiente: ABT-450.

Nomenclatura química

Denominación otorgada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés) o la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB, por sus siglas en inglés), que hace referencia a la composición molecular del principio activo en sí.^{1,3}

Este nombre permite la identificación del compuesto de manera global, entre los químicos y demás profesionales informados en el tema, a manera de que se genere un consenso en la información y se eviten confusiones para su referencia y descripción. Además también permite tener un reconocimiento previo de las cualidades de la sustancia, en base a sus características químicas.^{1,3}

Sin embargo, debido a su complejidad, a que no es fácil de recordar y a que es incomprensible para aquellos que no estén relacionados con el tema, no es de las nomenclaturas más usadas. Pero eso no le resta importancia ni la necesidad de ser implementada.^{1,3}

Un ejemplo de esto sería la nomenclatura del paracetamol según la IUPAC: N-(4-hidroxifenil)etanamida.

Nomenclatura de genéricos

Para facilitar una identificación más globalizada y sobre todo para la mayor comprensión y uso de fármacos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó una resolución para la creación de un sistema de “Denominación Común Internacional” (DCI) de los principios activos en el año de 1950.^{2, 3,4}

Estos también son conocidos como nombres genéricos o por su equivalente en el idioma inglés, International Non-proprietary Names (INN).^{3,4}

Esta designación de nombres se hace a partir de un comité especializado de la OMS, que publicó en 1953 la primera lista de es-

tas denominaciones. Se genera un acuerdo con las organizaciones reguladoras en materia de salud de cada país y así se genera un acuerdo global para el nombramiento de los diversos principios activos. Para esto, se hace uso de reglas de prefijos y sufijos que sirven para identificar a un gran grupo farmacológico específico con características similares.^{3,4}

Con esto se busca que se eliminen la mayor cantidad de confusiones que puedan surgir con la mención de un nuevo fármaco, y que además facilite el uso de los medicamento de manera universal. En caso de no tener una denominación común internacional, se utiliza la denominación común usual o la científica del compuesto, acompañada del nombre o marca del titular o el laboratorio fabricante.^{3,4}

Ejemplo de esto sería el siguiente: la cefalexina utiliza el prefijo “cef”, que indica que es un antibiótico derivado del ácido cefalosporánico, al igual que la cefradrina. Pero también existe el uso de sufijos como “bactam”, utilizado para los fármacos inhibidores de las β -lactamasas como el sulbactam o el tazobactam.

Nomenclatura comercial

Es el nombre dado por la empresa farmacéutica encargada de su distribución y venta, una vez que logra su patente y pasa por todas las pruebas necesarias para su aprobación de uso clínico. Durante esta etapa, hablando sobre todo del desarrollo de nuevos fármacos, la fórmula puede no ser revelada completamente para protegerla del plagio.^{1,4}

Esta patente debe ser respetada por aquellas naciones que integren el convenio respectivo, y generalmente tiene una duración máxima de 20 años. Durante este tiempo, ningún otro laboratorio podrá reproducir un fármaco a partir de ese compuesto, lo que permite la exclusividad del aprovechamiento económico para el laboratorio que la desarrollo.^{1,4}

Una vez terminado el tiempo de la patente, aquellas empresas farmacéuticas que lo deseen y tengan la capacidad para reproducirlo, podrán elaborar el fármaco, distribuirlo y venderlo de manera nacional o internacional, promoviendo así la competencia económica. El dueño original de la fórmula puede decidir si vende su

principio activo a otras empresas y permite el uso de su derecho para producirlo y venderlo.^{1,4}

Generalmente este suele ser de los nombres más recordados por los pacientes, por lo que es recomendable que los médicos estén familiarizados con él pero siempre recordando la denominación común del medicamento y, sobre todo, los mecanismos de acción que tiene sobre el organismo.^{1,4}

Un ejemplo de esto lo encontramos en el paracetamol, que es más conocido por su nombre comercial Tempra®.

Importancia y diferenciación de genéricos intercambiables

Los medicamentos genéricos son aquellos que tienen una composición, tanto cualitativa como cuantitativa, similar a la del fármaco que se busca reproducir. Tiene la misma presentación, y su bioequivalencia con el medicamento de referencia es demostrada por análisis y pruebas a cargo de laboratorios certificados que determinan si tiene un comportamiento similar en el organismo.^{2,5}

Estos medicamentos tienen un menor precio que los de patente porque su inversión en desarrollo y comercialización es mucho menor, lo que facilita su acceso a una mayor cantidad de consumidores. Además, el laboratorio no tendrá que invertir tanto en mercadotecnia y evitará el retraso que implica la aprobación de organismos internacionales para su uso clínico. Otro detalle destacable es que su nombre coincide con el del principio activo y esto hace más fácil su identificación.^{2,5}

Sin embargo, se asocia a una mala adherencia al tratamiento porque en ocasiones la presentación puede variar en cuanto a colores o las características físicas de la píldora o pastilla, y genera confusiones en los pacientes que ya habían consumido el medicamento de patente previamente, sobre todo en aquellos polimedidos o que son adultos mayores.^{2,5}

Bioequivalencia de fármacos similares

Se habla de bioequivalencia cuando dos productos tienen una biodisponibilidad similar, determinada por pruebas experimentales apropiadas y semejantes.²

La biodisponibilidad es la rapidez con que se obtiene el mecanismo de acción en relación con la cantidad de fármaco activo que se absorbe y llega a la célula o tejido diana.²

Para que un medicamento genérico cumpla con el acuerdo internacional que regula su producción, debe tener 20% de tolerancia en biodisponibilidad, aunque varía según algunos autores y también dependiendo de las condiciones que establezca cada nación.²

Bibliografía

1. Redondo, A. (2012). *Celador de farmacia. Análisis del puesto de trabajo*. España: Editorial www.lulu.com.
2. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
3. OMS (2002). *Denominaciones comunes internacionales: procedimiento revisado*. Recuperado de: apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB110/seb1103.pdf. Fecha de consulta: 18 de junio de 2014.
4. Mendoza, N. y Figueroa, J. L. (2009). Medicamento genéricos o nombres genéricos de los medicamentos. *Actualidades farmacológicas*. México: Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM. Recuperado de: www.ejournal.unam.mx/rfm/no47-4/RFM47409.pdf. Fecha de consulta: 18 de junio de 2014.
5. Rojas, J. A., Tera, S. y Molina, J.A. (2010). Nomenclatura de fármacos, patentes y medicamentos genéricos en México. *El Residente*, 5(3), pp. 120-123. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2010/rr103e.pdf>. Fecha de consulta: 18 de junio de 2014.
6. Secretaría de Salud (2013, 20 de septiembre). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado de: http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/cis/tramites/regmed/pdf/NOM_177.pdf. Fecha de consulta: 18 de junio de 2014.

Administración de medicamentos

*Alan Yasser Cárdenas Molina
Paola Stephanie García Vargas
Francis Uriel Corona Anguiano*

Biodisponibilidad tras la administración de un fármaco

Cuando administramos un fármaco, los factores que determinan el tiempo en que éste alcanza el sitio de acción y la cantidad del principio activo que se requerirá para lograr el efecto deseado, van de la mano de la presentación del fármaco, su vía de administración y las condiciones fisiopatológicas del paciente.^{1,2}

La biodisponibilidad nos hace referencia a la fracción de la dosis administrada de un fármaco que se encuentra disponible, ya sea en el sitio de acción o en la circulación sistémica. Esto permite valorar la eficacia e interacción entre los tres factores antes mencionados y que dependerán así mismo de la absorción, distribución y eliminación del mismo.^{1,2}

Vías de administración

Podemos clasificar las vías de administración dependiendo de la manera en que el fármaco llega al sitio de acción. De esta forma, encontramos dos grupos: las vías de administración que atraviesan barreras fisiológicas —como la piel o las mucosas—, las cuales se denomina mediatas o indirectas y las vías de administración inmediatas o directas, las cuales requieren de un medio que deposite el

fármaco directamente sin tener que atravesar estas barreras por sí mismo.^{1,2}

Vías indirectas o mediatas

Vía oral

La absorción por medio de esta vía se lleva a cabo en la mucosa estomacal e intestinal por difusión pasiva, determinado por la naturaleza química del fármaco así como las variables condiciones de pH que se presenten en el medio. Así pues, la mucosa gástrica permite una mejor absorción de los ácidos con pK_a superior a 3, y las bases muy débiles (menores a 5 pK_b), así como fármacos muy liposolubles. Debido a que la gran mayoría de los fármacos son bases, el medio básico intestinal mejora su absorción, a su vez la gran superficie de absorción gracias a las vellosidades y microvellosidades de la mucosa y la vascularidad de la misma contribuyen en esta vía.^{1,2}

Otros factores pueden condicionar la absorción de los fármacos por esta vía, como el tiempo en que se pone en contacto el fármaco en las mucosas gastrointestinales, la forma farmacéutica y el tamaño de las partículas, algunos excipientes, la presencia o ausencia de comida, la edad, el embarazo, algunas anomalías hereditarias o trastornos congénitos, la utilización de otros fármacos etcétera.^{1,2}

Debido a que el tracto gastrointestinal varía en el pH de acuerdo al nivel en el que se encuentre, encontramos tanto medios ácidos como medios básicos. Esto es un factor importante cuando hablamos de liberación de un fármaco, es decir, modificará la estructura o el medio de transporte para que éste se libere en el lugar y pH adecuados para su absorción. Tal es el caso de fármacos liposolubles que requieren un pH básico para su absorción y que por este motivo necesitan atravesar el estómago que tiene un medio ácido sin sufrir modificaciones, hacia las porciones más bajas como el duodeno y el intestino delgado.^{1,2}

Además del transporte pasivo, existen fármacos que por sus condiciones físico-químicas requieren un medio de transporte activo, tal es el caso de los monosacáridos, bases púricas, aminoácidos y sales, como el sodio. Así mismo se debe tener en cuenta el

metabolismo que sufren los fármacos por acción de enzimas producidas por la flora intestinal. El drenaje venoso portal condiciona que los fármacos ingeridos por esta vía pasen por el hígado y éste metabolice una porción del fármaco administrado o sean eliminados por la bilis.^{1,2}

Tabla 5.1
Ventajas y desventajas de la administración por la vía oral

Ventajas	Desventajas
Fácil	Algunos medicamentos provocan irritación gástrica.
Cómoda	Algunos se destruyen por los jugos digestivos.
Segura	Efecto de primer paso.
Práctica	Efectos lentos.
Económico	Algunos medicamentos no son bien absorbidos.
Se puede extraer medicamento mediante lavado gástrico.	No se utiliza en pacientes con vómito o inconscientes.

Vía bucal o sublingual

La absorción por esta vía se ve beneficiada por una amplia vascularización del epitelio, el cual es aún mayor en la base de la lengua y en la pared interna de las mejillas, y se da principalmente por difusión pasiva. El fármaco será absorbido por la mucosa sublingual accediendo por las venas maxilares y sublinguales, pasa a las yugulares y por último llega a la vena cava superior que desemboca en la aurícula derecha. Debido a que el pH de la saliva es ácido, la absorción de ácidos débiles y bases muy débiles es mejor y, en general, las sustancias liposolubles son absorbidas rápidamente.^{1,2}

Vía rectal

Esta vía se emplea para administrar fármacos que irritan la mucosa gástrica, que se destruyen por el pH o enzimas digestivas, o ya sea por su mal sabor u olor, su uso también es conveniente en niños o en pacientes inconscientes. El problema de esta vía es que no se puede asegurar una exposición directa y continua con la mucosa, ya que el fármaco suele mezclarse con el contenido rectal, pro-

vocando con esto que su absorción sea irregular y disminuya (se pueden utilizar enemas para disminuir estas variaciones). Los supositorios usan vehículos como la gelatina, glicerina o manteca de cacao para no irritar las mucosas, los cuales disminuyen aún más su absorción. Cierta cantidad de fármaco puede sufrir un efecto de primer paso, ya que las venas hemorroidales superiores drenan en el sistema porta, sin embargo las hemorroidales medias e inferiores desembocan directo a la vena cava, evitando así el parénquima hepático.^{1,2}

Tabla 5.2
Ventajas y desventajas de la vía de administración sublingual

Ventajas	Desventajas
Se evita la inactivación por pH y enzimas gástricas.	Pueden provocar irritación de la mucosa oral.
Se evita el primer paso hepático.	Algunos medicamentos no son bien absorbidos.
La absorción es más rápida a diferencia de la vía oral	No se utiliza en pacientes con vómito o inconscientes.
Administración práctica	No se puede extraer medicamento mediante lavado gástrico.
Económico	Mal sabor de los medicamentos

Tabla 5.3
Ventajas y desventajas de la vía de administración rectal

Ventajas	Desventajas
Absorción más rápida que por vía oral.	Absorción irregular.
Evita modificación de medicamentos por jugos gástricos	Incomoda.
Se puede emplear cuando hay gastritis y úlcera.	Las heces dificultan la absorción
Se usa cuando la vía oral no es una opción (vómito, inconsciencia, falta de cooperación, en niños y enfermos mentales).	Irritación de la mucosa rectal.
	No se puede emplear en caso de diarrea, fisura anal o hemorroides inflamadas.

Vía respiratoria

Los fármacos administrados por esta vía son principalmente anestésicos generales, broncodilatadores, antibióticos, corticoides, etcétera, su absorción es rápida gracias a la extensa superficie de la mucosa traqueal y bronquial (80-200 m²) y la proximidad que existe entre los vasos pulmonares y la mucosa, alcanzando así rápidamente la circulación general y, por tanto, su efecto se da en todo el organismo. El paso de las sustancias a la corriente circulatoria es primordialmente por difusión simple, a favor del gradiente de presión, esto es de donde hay una mayor presión ejercida por el aire que entra a la tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos contra la presión existente en los capilares sanguíneos, teniendo en cuenta que el tamaño de las partículas deberá ser de entre 1 a 10 μm . La velocidad de absorción dependerá de: la concentración de la sustancia en el aire inspirado, la frecuencia respiratoria, la perfusión pulmonar y la solubilidad de estas partículas en la sangre. Estos medicamentos pueden ser de dos tipos: líquidos, que se administran con ayuda de nebulizadores, o partículas sólidas que son aplicadas con aerosoles. Los beneficios de esta vía incluyen:

- Absorción casi instantánea.
- Eliminación de las pérdidas por el efecto de primer paso.
- Aplicación local del fármaco en el sitio de acción buscado para neumopatías.

Existen algunos inconvenientes para aplicar fármacos por esta vía, principalmente la imposibilidad de regular la dosis de administración así como las molestias e irritabilidad de las mucosas que causan algunas sustancias.¹

Tabla 5.4
Ventajas y desventajas de la vía de administración respiratoria

Ventajas	Desventajas
Rapidez de los efectos.	Irritación de la mucosa del tracto respiratorio
Mayor biodisponibilidad	Fugacidad de acción.
Los efectos generales desaparecen con rapidez.	Dificultad para regular la dosis de administración.
Aplicación directa en el sitio de acción.	Necesidad de aparatos para inhalación.

Vía dérmica o cutánea

Debido a las características de las células que componen estas estructuras, la absorción de los fármacos es deficiente y su uso se extiende cuando nuestro interés radica en llevar al principio activo a esta zona específicamente, es decir, cuando el efecto que buscamos es local. Los fármacos liposolubles son los que más fácilmente pueden atravesar esta barrera gracias a que el transporte se lleva a cabo por difusión simple. De igual forma, ciertas condiciones —como la inflamación y el aumento de la vascularidad— favorecen la absorción del fármaco. Estos fármacos utilizan vehículos grasos para su aplicación, que se clasifican de acuerdo a su consistencia.^{1,2}

Tabla 5.5
Ventajas y desventajas de la vía de administración cutánea

Ventajas	Desventajas
Evasión del primer paso hepático.	Absorción deficiente.
Concentraciones plasmáticas constantes.	Requieren preparados grasos para su transporte.
Permite interrumpir la absorción si se requiere.	Costosos.

Vía genitourinaria

La aplicación en mucosa vesical de fármacos tiene una absorción muy escasa; sin embargo, las mucosas uretral y vaginal son idó-

neas para la absorción, pues la mucosa vaginal está muy vascularizada, por lo que la aplicación de ciertas sustancias tópicas puede generar intoxicaciones.¹

Vía conjuntival

La mucosa conjuntival tiene un epitelio ricamente irrigado, por lo que es ideal para la absorción de fármacos. Cabe mencionar que las soluciones administradas por esta vía deben ser neutras e isotónicas, pues al tener un portal de fácil acceso al sistema nervioso central puede generar algunas irregularidades en la osmolaridad. La mayoría de las sustancias son utilizadas con finalidad local y se absorben a través de la córnea, por lo que las lesiones o traumatismos corneales aceleran la absorción. Se deben tomar precauciones, ya que puede ocurrir una absorción sistémica y generar efectos indeseados, y mayormente al considerar que evade el efecto del paso por el hígado para su metabolismo.¹

Vías directas o inmediatas

Vía intradérmica

Se utilizan dosis pequeñas aplicadas en el interior de la piel. Debido a la poca o casi nula irrigación de la dermis cutánea, la absorción es proporcionalmente nula. La principal zona de aplicación es la cara anterior del antebrazo y son generalmente utilizadas para la aplicación de pruebas diagnósticas de hipersensibilidad y alergias, por lo que tienen finalidad diagnóstica y no terapéutica, primordialmente.^{1,2}

Tabla 5.6
Ventajas y desventajas de la vía de administración intradérmica

Ventajas	Desventajas
Lleva el medicamento al punto de acción.	Cierta dificultad en la técnica.

Vía subcutánea

El fármaco se inyecta bajo la piel y se difunde a través del tejido conectivo penetrando en el torrente circulatorio. La absorción se da principalmente por difusión simple o a través de poros de la membrana endotelial. Las soluciones administradas por esta vía deben ser neutras e isotónicas para no provocar una irritación, dolor o necrosis, y su velocidad de absorción es generalmente constante y sostenida, más rápida que la vía oral. El flujo sanguíneo condiciona su absorción, por lo que factores que generen vasodilatación la aumentan, mientras que los que generen vasoconstricción la disminuyen.¹

Tabla 5.7

Ventajas y desventajas de la vía de administración subcutáneas

Ventajas	Desventajas
Eficaz.	Puede causar reacciones adversas.
Absorción rápida, debido a la rica irrigación del tejido subcutáneo.	No se pueden aplicar sustancias irritantes.

Vía intramuscular

El líquido se disemina a través del tejido conectivo que se encuentra entre las fibras musculares, por lo que su absorción es más rápida que la vía subcutánea y menos dolorosa. Es ideal para fármacos que no se absorben por vía oral o que pueden modificarse en este medio, así como para aquellos en los que se desea evitar el primer paso hepático. Las principales alteraciones en la velocidad de absorción de las sustancias administradas por esta vía se deben principalmente al flujo y la vascularización, así como de si la solución es acuosa, lo que aumenta la velocidad de absorción u oleosa, la cual permite una absorción más lenta y constante.¹

Tabla 5.8
Ventajas y desventajas de la vía de administración intramuscular

Ventajas	Desventajas
Permite inyectar sustancias levemente irritantes.	Al inyectar líquidos oleosos se puede provocar embolismo pulmonar.
Permite inyectar líquidos oleosos con actividad más lenta y sostenida.	Producción de abscesos locales.
Absorción segura.	La inyección en el nervio ciático puede producir parálisis y atrofia de los músculos en el miembro inferior.

Vía intravenosa

Es la vía más rápida para la administración de un fármaco porque lo deposita directamente al torrente sanguíneo y evita alteraciones del mismo. Es muy útil en emergencias. El ritmo de administración puede ser regulado, al igual que la dosis, y la regulación de la concentración, evaluando frecuentemente las concentraciones plasmáticas. Esta vía es restringida a situaciones realmente necesarias, ya que además de las inconveniencias antes mencionadas, el empleo de fármacos en suspensión, soluciones oleosas, infusiones prolongadas o productos irritantes por esta vía está contraindicado debido al riesgo de embolia.¹

Tabla 5.9
Ventajas y desventajas de la vía de administración intravenosa

Ventajas	Desventajas
Permite una concentración constante.	Una vez introducido el medicamento, no se puede retirar de la circulación.
Se puede aplicar sustancias irritantes para otras vías.	Aumenta la probabilidad de reacciones adversas y con mayor intensidad.
Permite infundir grandes cantidades de líquido.	Más complicada de realizar que otras vías.
Se evita el efecto de primer paso, así como el tiempo de espera a que se efectúe la absorción del medicamento.	

Vía intraarterial

Es menos utilizada porque su aplicación resulta más complicada. Es útil en el tratamiento de neoplasias localizadas o administración de vasodilatadores en embolias arteriales. Sin embargo, su principal uso es con fines diagnósticos para realizar arteriografías mediante la aplicación de medios de contraste o tomas de muestra para la realización de gasometrías.¹

Tabla 5.10
Ventajas y desventajas de la vía de administración intraarterial

Ventajas	Desventajas
Actúa sobre el órgano afectado sin acciones sistémicas.	Dificultad técnica en su realización.
Utilización para fines diagnósticos.	Posibilidad de escape de la droga a la circulación general.

Vía intralinfática

Su uso es meramente diagnóstico para administrar medios de contraste.¹

Vía intracardiaca

Este medio es utilizado exclusivamente en estados de emergencia donde es requerida la acción de un fármaco de manera rápida y exclusiva en este órgano. Tal es el caso, por ejemplo, de la adrenalina cuando ocurre un paro cardíaco.¹

Tabla 5.11
Ventajas y desventajas de la vía de administración intracardiaca

Ventajas	Desventajas
Acción directa sobre el miocardio.	Dificultad técnica en su realización.

Vía intraperitoneal

La región intraperitoneal ofrece una extensa superficie de absorción por donde las sustancias pasan fácil y rápidamente a la circulación. Su aplicación es limitada ya que existe un riesgo inherente de perforar un asa intestinal y producir infección. Se usa principalmente para la diálisis, un proceso que requiere la administración intraperitoneal de sustancias hiperosmóticas que desplacen grandes cantidades de líquido de la circulación sanguínea hacia la cavidad peritoneal y permitan su eliminación.

Tabla 5.12

Ventajas y desventajas de la vía de administración intraperitoneal

Ventajas	Desventajas
Sencilla.	Posibilidad de hemorragia.
Económica.	Peritonitis.
	Infección.
	Formación de adherencias.

Vía intrapleural

Los medicamentos se introducen en la pleura. Es poco utilizada, principalmente se recurre a esta vía para administrar enzimas proteolíticas y antibióticos.¹

Vía intraarticular

Consiste en la inyección de fármacos dentro de las articulaciones, de modo que las sustancias entran en contacto con la serosa; como en el caso de una articulación infectada o inflamada, en la que se administra de forma directa antibióticos o antiinflamatorios, aunque también pudiese presentarse el caso de que el fármaco se absorba y llegue al torrente circulatorio.¹

Vía intraósea o intramedular

Por medio de esta vía se aplica el medicamento en la médula del tejido óseo. Resulta muy complicada, pero es muy útil cuando se busca la misma rapidez que la vía intravenosa y no se cuenta con la posibilidad de utilizar una vía endovenosa.¹

Vía intrarraquídea o intratecal

Consiste en la administración de sustancias que deben actuar a nivel central pero presentan dificultad al cruzar la barrera hematoencefálica, así como para conseguir concentraciones elevadas de un fármaco en un sitio determinado del SNC o en raíces espinales.¹

Desventajas:

1. Dificultad técnica.
2. Sobreinfecciones.
3. Hemorragias.
4. Parálisis.

Vía intraneural

Resulta en la administración de medicamentos que se inyectan en la proximidad de nervios o ganglios simpáticos, como ocurre en el caso de los anestésicos locales.¹

Topografía y técnicas de administración de medicamentos

Antes de administrar cualquier medicamento, independientemente de la vía, es necesario considerar los siguientes puntos:

- Identificar el medicamento y asegurarse de que es el que queremos aplicar.
- Verificar que el medicamento esté en buenas condiciones, que no esté dañado o vencido.
- Lavarnos las manos.
- Preparar todos los materiales necesarios para administrar el medicamento.
- Podemos necesitar agua, cuchara, cuentagotas, jeringa, aguja, algodón, alcohol, suero y esparadrapo.

- Explicar a la persona y a la familia lo que vamos a hacer y para qué.
- Averiguar si presenta alergia a algún medicamento.³

Administración local

Vía tópica: gotas nasales y óticas. Son soluciones para aplicar en las fosas nasales o en el conducto auditivo externo.

Procedimiento para la administración ótica:

- a) Colocar al paciente en decúbito lateral con el oído afectado al descubierto, o bien sea sentado con la cabeza inclinada de modo que la colocación de las gotas pueda realizarse en el oído afectado.
- b) Limpiar previamente el conducto auditivo externo con un aplicador con punta de algodón para eliminar secreciones, epitelio descamado o cerumen.
- c) Si es adulto, tirar del pabellón auricular hacia arriba y hacia atrás; si es niño, tirar hacia abajo y hacia atrás. Con esto se consigue alinear el conducto auditivo.
- d) Se instilará el número de gotas indicadas, dirigiéndolas a lo largo de la superficie lateral del canal e impidiendo que el aire quede atrapado en el oído. El paciente debe quedarse en esa posición durante 10 minutos para mantener el medicamento en el canal auditivo.

Procedimiento para irrigaciones óticas:

- a) Colocar al paciente en posición erguida.
- b) Inclinar lateralmente su cabeza para exponer el oído afectado.
- c) Colocar una toalla o paño sobre los hombros alrededor del cuello.
- d) Poner bajo el oído una batea para recoger la solución usada durante el lavado.
- e) Tirar del pabellón auricular al igual que para la administración de gotas óticas.
- f) Se dirige el chorro de solución hacia la parte superior del canal, nunca hacia la membrana.
- g) Aplicar el chorro continuo hasta que la solución salga clara.
- h) Limpiar la piel que rodea la oreja con agua jabonosa.

- i) Recostar al paciente sobre el oído afectado unos minutos.³
Nota: se debe verificar previamente a la realización de la irrigación ótica con ayuda de un oftalmoscopio-otoscopio que la membrana timpánica no este perforada; de ser así, no se debe llevar a cabo la irrigación ótica ya que se corre el riesgo de que pase agua al oído medio y se comprometa la salud del paciente.³

Procedimiento para la administración oftálmica:

- a) Inclinar la cabeza del paciente hacia atrás y ligeramente hacia el lado del ojo en el cual se aplicarán las gotas, para evitar que la solución fluya por el conducto lagrimal.
- b) El paciente debe mirar hacia arriba, a un punto específico.
- c) Colocar el dedo índice en el pómulo y tirar la piel hacia abajo para dejar al descubierto el saco conjuntival inferior.
- d) Sostener el gotero de modo que su eje quede paralelo al borde del párpado.
- e) A uno o dos centímetro del saco conjuntival.
- f) Instilar las gotas en el punto medio del saco conjuntival.
- g) Si se toca el ojo con el aplicador del medicamento, hay que considerarlo contaminado y desecharlo.
- h) Dejar parpadear al paciente para que se disperse el medicamento por todo el ojo.
- i) Eliminar el exceso de medicamento con una gasa.³

Procedimiento para la administración de colirios:

Colirios: soluciones estériles isotónicas de pH entre 6,6 y 8 poco irritantes, que se aplican en forma de gotas directamente en los ojos.

- a) Paciente sentado o en decúbito supino, cuello en leve hiperextensión.
- b) Si hay costras o secreciones en los anejos oculares, límpielas suavemente con una gasa impregnada en suero fisiológico.
- c) Con el dedo índice de su mano no dominante apoyado en el pómulo del paciente presione suavemente hacia abajo, de tal manera que quede expuesto el saco conjuntival.
- d) Pídale al paciente que mire hacia arriba.³

Procedimiento para la administración de pomada oftálmica:

- a) Desechar la primera porción de la pomada.

- b) Aplique una tira fina y uniforme en el saco conjuntival, yendo desde el canto interno al externo.
- c) El paciente cierra los párpados con suavidad, sin apretarlos. Así el medicamento se distribuye uniformemente por el ojo.
- d) Si se rebosa medicamento, límpielo con la gasa yendo siempre desde el canto interno al externo.³

Procedimiento para la administración aplicaciones sobre la piel:

Aplicar una cantidad del medicamento (ungüentos, pastas cremas o geles, están contraindicados en lesiones infectadas, ya que forman una película aislante que favorece el desarrollo de gérmenes anaerobios) sobre la zona afectada y distribuir.³

Procedimiento para la administración de lociones:

Se aplican sobre la piel sin friccionar. Al evaporarse el solvente deja sobre la piel el principio activo.³

Vía percutánea

Es la administración de principios activos a través de la piel, con el objetivo de ejercer una acción sistémica.

Evita el efecto del primer paso, permite obtener niveles plasmáticos estables del fármaco y un mejor cumplimiento terapéutico.

Los sitios de aplicación aparecen en el prospecto del medicamento. No se deben aplicar sobre la piel dañada.³

Una vez limpia y seca el área de aplicación completamente, se quita la cubierta sin tocar el lado del medicamento, se pone sobre la piel y se presiona firmemente hasta que los bordes sellen bien, se quitan y se reemplazan según las instrucciones del fabricante.³

Procedimiento para la administración vaginal:

El medicamento deberá introducirse en la vagina tan profundamente como sea posible.

Puede utilizarse un aplicador (una vez utilizado debe lavarse con agua caliente antes de guardarlo) y si es necesario un lubricante (tipo vaselina líquida).

La paciente debe mantenerse acostada y con las caderas algo elevadas durante unos cinco minutos después de la administración.

Se debe administrar durante la noche antes de que la paciente se duerma, para que el medicamento haga efecto durante el transcurso de la noche.³

Procedimiento para la administración en vías respiratorias con inhalador:

Después de expectorar lo más posible, se agita el aerosol y se sostiene como indican las instrucciones del fabricante, se introduce en la boca, se aprietan los labios, se hace la cabeza ligeramente hacia atrás y se expulsa el aire de manera lenta, se vacían los pulmones cuanto sea posible, se inspira profundo y se activa de manera simultánea el aerosol, se mantiene la lengua hacia abajo, se espera de 10 a 15 segundos y se exhala a través de la nariz.

Con un nebulizador, el vapor de salbutamol viene por una bomba a una mascarilla que cubre la nariz y boca del niño.³

Usando la técnica de los dos vasos, útil en un niño pequeño que no puede usar inhalador:

- Unir dos vasos de plástico o cartón.
- Por un agujero introducimos el inhalador, por el otro lado hacemos un espacio para cubrir la boca y nariz.
- Se coloca la apertura más grande en la nariz y boca.
- Se comprime el inhalador dos veces manteniéndolo por cinco respiraciones.³

Administración oral

Vía bucal:

Valore el nivel de conciencia del paciente y su capacidad para mantener el medicamento entre las encías y la mejilla.

Coloque el comprimido entre la línea de encías y la mejilla.

No masticar, no tragar el comprimido ni desplazar el medicamento con la lengua.

Dejar que el comprimido se disuelva por completo antes de tragar saliva.

Permanezca con el paciente para comprobar que se ha disuelto la totalidad del medicamento.

Si el paciente lo desea, dele un vaso de agua.³

Vía sublingual:

Valore el nivel de conciencia del paciente y su capacidad para mantener el medicamento bajo la lengua.

Coloque el comprimido bajo la lengua.

No mastique, no trague el comprimido ni desplace el medicamento con la lengua.

Debe dejar que el comprimido se disuelva por completo antes de tragar saliva.

Permanezca con el paciente para comprobar que se ha disuelto la totalidad del medicamento.

Si el paciente lo desea, dele un vaso con agua ³.

Vía rectal

Consiste en la colocación del medicamento en el interior del recto.

Esta vía se aplica con el objetivo de ejercer acción local. En esta zona existe una rica vascularización, lo que hace que el proceso de absorción sea rápido.

El supositorio no debe estar blando.

Para mantener su forma original, debe estar en agua fresca antes de ser administrado.

Si tenemos que dividirlo lo haremos longitudinalmente, a lo largo.

Introducir suavemente el supositorio en el recto, con la parte cónica hacia delante.

Empujar suavemente con el dedo índice.

Prensar las nalgas después de administrarlo, para que no lo expulse.³

Vía intramuscular

Es una inyección de medicamento en el tejido muscular. Los puntos de inyección que se emplean con mayor frecuencia son en los muslos, glúteos, dorso glúteo y ventro glúteo, el musculo vasto externo en la cara lateral de los muslos y el deltoides de los brazos.

En recién nacidos y en niños muy pequeños se prefiere el musculo recto femoral y el vasto lateral para la inyección.

Después de lavarse las manos, se procede a desinfectar la piel en el sitio seleccionado y se deja secar, e indica al paciente que se

relaje y se inserta la aguja en un ángulo de 90°, se aspira brevemente, si no aparece sangre se inyecta lentamente, después se extrae la aguja con rapidez y se da un masaje al área con una torunda antiséptica.³

Vía intravenosa/endovenosa

Los sitios de inyección endovenosa incluyen las venas de la cara dorsal de las manos, de las muñecas, de la cara ventral de los antebrazos, subclavia, yugular externas e internas, las del cuero cabelludo (en lactantes), umbilical en el neonato y las venas superficiales de las piernas, cuando no pueden ser empleados otros sitios.³

La administración de medicamentos por esta vía requiere lavarse las manos, seleccionar el sitio de inyección más adecuado, desinfectar la piel, estabilizar la vena, insertar la aguja en un ángulo de 35°, moverla, introducirla suavemente (3 a 5 mm) y después estabilizarla, aspirar (si aparece sangre indica que está en la vena, de lo contrario hay que repetir el procedimiento), inyectar lentamente el medicamento. Una vez que ya no sea necesitada esta vía, retirar rápido la aguja y presionar con algodón estéril. Según sea el sitio seleccionado, deberá aplicarse un torniquete (5 cm por arriba del sitio donde se introducirá la aguja).³

Vía subcutánea

Para aplicar esta vía es necesario seleccionar el sitio de inyección, desinfectar la piel, expulsar el aire de la aguja, hacer un pliegue en la piel e insertar la aguja en su base en un ángulo entre 20 y 30°, liberar el pliegue y aspirar brevemente para observar si no aparece sangre (en caso de aparecer sangre, deberá repetir los pasos anteriores; si no es así, proseguir con las indicaciones) se aplica el medicamento, se extrae la aguja con rapidez y se da masaje en el área con una torunda desinfectada.³

Los principales sitios de inyección subcutánea son la cara externa de los brazos, el tejido abdominal laxo, la cara anterior de los muslos y el área subescapular de la espalda.³

Vía intradérmica

En este caso la aguja se introduce en un Angulo de 15° con el bisel hacia arriba.³

Normas generales para la administración de medicamentos

La administración de medicamentos por parte de la enfermera exige:

Conocimiento del estado clínico del paciente; nombre genérico y comercial del medicamento; efectos primarios y secundarios del medicamento; presentación y concentración; dosis terapéutica máxima y mínima; vida media del medicamento en la sangre; metabolismo y forma de eliminación del fármaco; sinergismo y antagonismo del medicamento con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente; requerimientos para la conservación de las cualidades físicas y químicas del medicamento; normas relativas a la prescripción de medicamentos; registro de medicamentos y manejo de medicamentos de control.⁴

“Todo medicamento que se administra a un paciente debe ser ordenado por un médico”.⁴

“La enfermera es la responsable del registro de los medicamentos administrados. Nunca debe anotar la medicación como administrada, antes de suministrarla y nunca debe anotar una medicación como administrada cuando lo haya hecho otra persona”.⁴

“Registrar el medicamento inmediatamente después de su administración con el propósito de evitar que el paciente reciba una sobredosis”.⁴

“Registrar en las notas de enfermería sólo lo que se observa de los efectos secundarios de un medicamento, no las opiniones de los mismos. Explicar los detalles relacionados con las complicaciones que se presenten, los comentarios del paciente y la respuesta del paciente al tratamiento”.⁴

La enfermera no debe administrar un medicamento a un paciente cuando:

- a) No hay orden médica (OM) escrita (a menos que se encuentre con un paciente en reanimación o trauma y se requiera la administración en forma inmediata).
- b) La OM está enmendada, incompleta o confusa.

- c) La hoja de OM está errada; se debe verificar con el médico que escribió.
- d) Tiene alguna duda referente a la preparación, forma de administración y/o condiciones físicas, químicas o asépticas del medicamento.⁴

Suspensión de la administración de medicamentos

La administración de un medicamento se discontinúa en los siguientes casos:

- a) Se termina el periodo de tiempo para el cual está ordenado y la OM no es renovada.
- b) El paciente presenta una reacción adversa aguda que deteriora su estado clínico o compromete su vida durante o inmediatamente después de la aplicación del medicamento.
- c) La enfermera que recibe una orden médica telefónica, debe verificar que es del médico tratante del paciente y aclarar en las notas de enfermería la orden telefónica.⁴

Las órdenes médicas verbales se ejecutan inmediatamente y no se repiten mientras no se genere una OM por escrito.

Las OM de medicamentos de control deben ir acompañadas de un formato adicional para la solicitud en la farmacia principal con nombre e identificación del paciente, nombre y registro médico legible del médico solicitante, nombre genérico del medicamento y dosis a administrar.⁴

Preparación de medicamentos

La enfermera sólo debe administrar los medicamentos preparados por ella misma o las preparaciones enviadas por la farmacia.

Lavado de manos antes de preparar el medicamento

Las mezclas deben ser rotuladas con la dosis, peso del paciente (si se requiere para la preparación de la mezcla), nombre del medicamento, hora de inicio y enfermera que lo prepara (todo el rótulo debe ser escrito con letra legible).⁴

Solicitud de medicamentos

“Revisar que la OM está correctamente diligenciada, la hoja está identificada con el nombre del paciente y firmada por la enfermera que la solicita con nombre legible y código institucional”.⁴

Reglas de oro para la administración de un medicamento

La farmacoterapia, independientemente de la vía que se vaya a utilizar, requiere seguir pasos:

Administrar el medicamento correcto:

Algunos medicamentos tienen aspecto y nombre similar, por tanto se debe confirmar que es el medicamento correcto al ser entregado por el almacén, antes de administrarlo, y si existen dudas aclararlas con el médico o con otra enfermera.

Administrar el medicamento al paciente correcto:

Comprobar la identificación de éste mediante solicitud de repetir su nombre. Nunca usar el lugar de ubicación para su identificación.

Administrar la dosis correcta:

No aproximar la dosis al envasar los medicamentos y utilizar jeringas que permitan medir la dosis exacta; modificaciones mínimas en las dosis formuladas pueden ser importantes y peligrosas. En caso que la dosis parezca inusualmente elevada o baja, confirmar directamente con el médico que la formuló. Verificar los cálculos matemáticos de dosis y velocidad de infusión.

Realizar doble comprobación de la dosis formulada con la que está a punto de administrar.

Administrar el medicamento por la vía correcta:

Evitar pasar medicamentos intravenosos directos y utilizar en dilución para infundir por bomba de infusión, a menos que la indicación del medicamento sea la administración en bolo. Si en una formulación no se especifica la vía de administración, aclararla con el médico que la ordena.

Administrar el medicamento a la hora correcta:

Las concentraciones terapéuticas en sangre de muchos medicamentos dependen de la constancia y regularidad del horario de la administración, de tal manera que nunca se debe administrar un medicamento más de 30 minutos antes ni después de la hora indicada. Se recomienda el uso del horario militar, para no confundir el día con la noche. Si un paciente explica que el medicamento que se le va a administrar es diferente al que viene recibiendo hasta el momento, verificar que es el fármaco correcto. Los pacientes pueden ayudar a evitar errores.

- I. Comunicar los errores de omisión o de administración, inmediatamente.
- II. Establecer una buena comunicación con el paciente.

Antes de proceder a administrar el medicamento, informar al paciente sobre las posibles reacciones o molestias que puede presentar y solicitarle su colaboración.

Si el paciente es un poco remiso o está agitado, buscar colaboración para realizar el procedimiento.

Siempre se debe considerar la presencia de una reacción alérgica, con el potencial peligro de un shock anafiláctico. La posibilidad de una reacción alérgica es mayor con ciprofloxacina, penicilina y metronidazol. Si se sospecha una reacción anafiláctica, se debe tener lista una dosis de adrenalina para la administración subcutánea antes de la administración del medicamento. ⁴

Precauciones en la administración de los fármacos

- I. Nunca reenfundar la aguja después de su utilización, porque el riesgo de una punción accidental es elevado. Desechar las agujas en los recipientes de desechos punzocortantes.
- II. Rotular la jeringa donde se envasan los medicamentos, son el nombre, la concentración en cada mililitro y la fecha.
- III. Desechar el medicamento sobrante en la ampolla cuando la dosis administrada es menor a la que viene en el frasco.⁴

Bibliografía

1. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
2. Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
3. Ibarra, A. (2010). *Tratado de enfermería en cuidados críticos pediátricos y neonatales*. Recuperado de: <http://www.aibarra.org>. Fecha de consulta: 19 de junio de 2014.
4. Caicedo, E. (2010). *Administración de medicamentos parenterales. Guía para manejo de urgencias*. Colombia: Clínica de Urgencias Moris y Tila Gutt de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Recuperado de: http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/Enfermeria/Administracion_de_medicamentos_parenterales.pdf. Fecha de consulta: 19 de junio de 2014.

Liberación y absorción de fármacos

*Paola Stephanie García Vargas
Francis Uriel Corona Anguiano
José Luis Rojas Aréchiga*

Farmacocinética

Es la rama de la farmacéutica encargada del estudio de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción. Estudia el movimiento de los fármacos en el organismo desde su administración hasta su eliminación. Esto nos permitirá conocer las condiciones en las que se encontrara el fármaco para ejercer su efecto.^{1,2}

Liberación

La liberación es la primera etapa de los procesos por los que pasará el fármaco en el organismo, y con base en ésta generalmente se determinará el inicio de la acción, la velocidad de absorción y la biodisponibilidad. Constituye la separación del principio activo de los componentes de la forma farmacéutica que le sirve como vehículo. Por lo general, implica la desintegración, disgregación y disolución del fármaco.^{1,3}

En las formas farmacéuticas convencionales resulta difícil modular la velocidad con la que liberara el fármaco, y por lo tanto, asegurar niveles plasmáticos constantes y sostenidos, provocando relativamente una menor eficacia en su acción. Sin embargo, mediante

la aplicación de diversos procesos es posible controlar la liberación del principio activo de su forma farmacéutica, obteniendo así una liberación más rápida, más lenta o más sostenida dependiendo de las necesidades del tratamiento.^{1,3}

Formas farmacéuticas de liberación convencional

La liberación del principio activo no cuenta con una formulación particular y su disolución dependerá principalmente de las características de esta preparación.^{3,4,5}

Forma farmacéutica de liberación modificada

Son preparaciones modificadas de manera que la velocidad y el lugar de liberación sean distintos a las de liberación convencional, esto debido a cambios en la formulación o fabricación del fármaco. Como resultado se obtienen mejores pautas posológicas y parámetros farmacocinéticos, así como una reducción de los efectos adversos. Aquí se incluyen las formas farmacéuticas de liberación prolongada, retardada y pulsátil.^{3,4,5}

- Forma farmacéutica de liberación retardada: estas preparaciones son modificadas con el objetivo de retrasar la liberación del principio activo. Por ejemplo, las preparaciones gastrorresistentes que se diseñan para que resistan el jugo gástrico y liberen el principio activo en la porción intestinal.^{4,5}
- Forma farmacéutica de liberación prolongada: son preparaciones modificadas para la liberación lenta del principio activo, respecto a los convencionales, asegurando niveles plasmáticos del fármaco durante un periodo de tiempo extenso.^{4,5}
- Forma farmacéutica de liberación pulsátil: son modificadas de tal manera que proporcionan una liberación secuencial del principio activo.⁴

Absorción

Después de su administración, los fármacos padecen una serie de procesos en el organismo humano. Estos inician con la liberación

y absorción, la cual representa el paso del fármaco desde el sitio de administración hasta el compartimiento central.^{1,6}

Generalmente, es necesario que el fármaco atraviese varias membranas biológicas para así llegar a la circulación general y posteriormente a su sitio de acción. Estas membranas tienen una función de barrera, representando cierto grado de selectividad al momento de permitir el paso de los fármacos a través de ellas, facilitando el de ciertos fármacos o impidiendo el de otros. Esto dependerá de las propiedades fisicoquímicas y estructurales tanto de la membrana como del fármaco.^{1,6}

En la actualidad sabemos que el grado de efecto del fármaco se relacionará con la concentración que llegue a alcanzar en el sitio de acción y esto depende, en primera instancia, de su absorción. Finalmente, la elección de la vía de administración y forma farmacéutica óptima para cada circunstancia dependerá del conocimiento de las características de absorción de los fármacos, así como de los factores que pueden influir favorable o desfavorablemente en este proceso.^{1,6}

Mecanismos generales de absorción

Los fármacos generalmente atravesarán a las células en lugar de pasar por los espacios entre ellas, por lo tanto la membrana citoplasmática representa la barrera por la que tendrá que pasar la molécula farmacológica en el organismo. Los procesos de absorción de los fármacos a través de las membranas comprenden los siguientes mecanismos:

Filtración o difusión acuosa

Consiste en el paso de las moléculas farmacológicas a través de poros de membrana. Los principales condicionantes de este proceso serán el tamaño molecular y la carga. Debido a la polaridad positiva de las proteínas que forman los poros, se atraerá a moléculas con carga negativa permitiendo su paso y dificultando la filtración de aquellas con carga positiva. Existen además otros factores condicionantes como el gradiente de concentración y la hidrosolubilidad del fármaco. Por otra parte, la velocidad con la que sucederá la filtración dependerá del tamaño de los poros.^{1,7}

Difusión pasiva

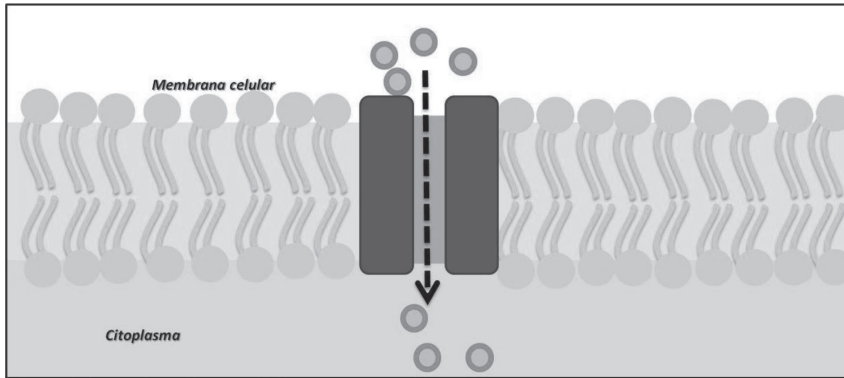


Imagen 6.1. Transporte por filtración o difusión acuosa.

Es el mecanismo de transporte de fármacos más frecuente. El avance de la molécula a través de la membrana se ve impulsado por su gradiente de concentración, es decir, constituye la difusión simple desde una zona con alta concentración a una zona con baja concentración sin gasto de energía. La velocidad con la que la molécula difunda dependerá de características como el gradiente de concentración, la liposolubilidad, el grado de ionización y el tamaño de la molécula.^{1, 6, 7}

Difusión facilitada

Es un proceso de transporte en el cual las moléculas atraviesan la membrana celular facilitadas por un portador o proteína transportadora, a favor de un gradiente de concentración, sin la necesidad del consumo de energía. Este mecanismo permite el paso de sustancias demasiado grandes y con una polaridad que dificulta su paso por poros, además es caracterizado por su rapidez y selectividad, ya que el transportador sólo aceptará moléculas con una configuración específica. Estos transportadores son saturables y pueden sufrir fenómenos de competición ante la presencia de otras sustancias que pueden combinarse con estas proteínas y provocar una inhibición del transporte del sustrato original. Un ejemplo de este tipo de transporte es el de la glucosa.^{1, 7}

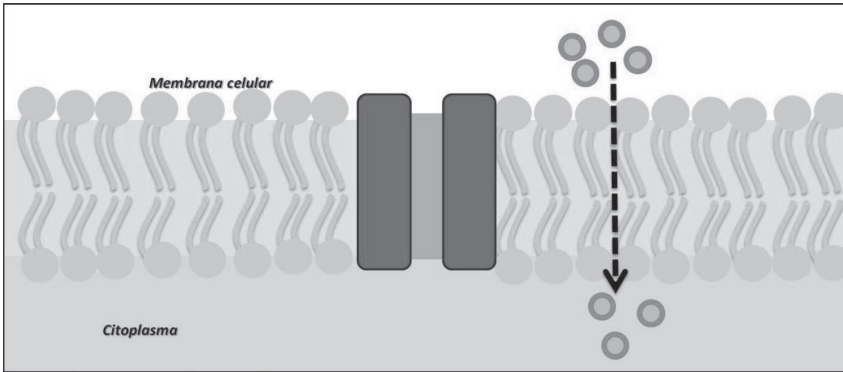


Imagen 6.2. Transporte por difusión pasiva.

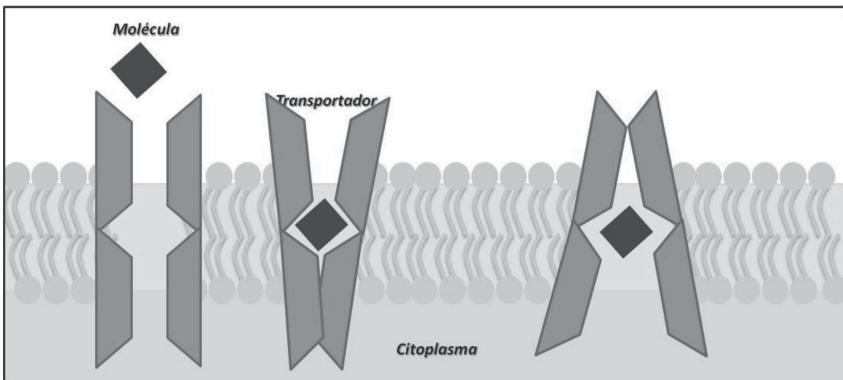


Imagen 6.3. Transporte por difusión facilitada.

Transporte activo

Consiste en el paso de sustancias facilitado por transportadores localizados en la membrana celular. Estos transportadores cumplen con ciertas características como son su selectividad, al ser específicos para una sustancia y no para otras; y su independencia del gradiente de concentración, ya que puede llevarse a cabo incluso en contra de éste. La energía es proporcionada generalmente por la hidrólisis del ATP, por lo que estos transportadores están acoplados a una fuente de energía. También es característica

la ocurrencia de fenómenos de saturabilidad y competitividad. Frecuentemente el paso de moléculas se acompaña del transporte de otros iones que pueden ir hacia el interior de la célula o en dirección contraria. Los procesos de transporte activo se limitan a fármacos que poseen similitud estructural con moléculas orgánicas naturales. Un ejemplo de este tipo de transporte es la Bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.^{1, 6, 7}

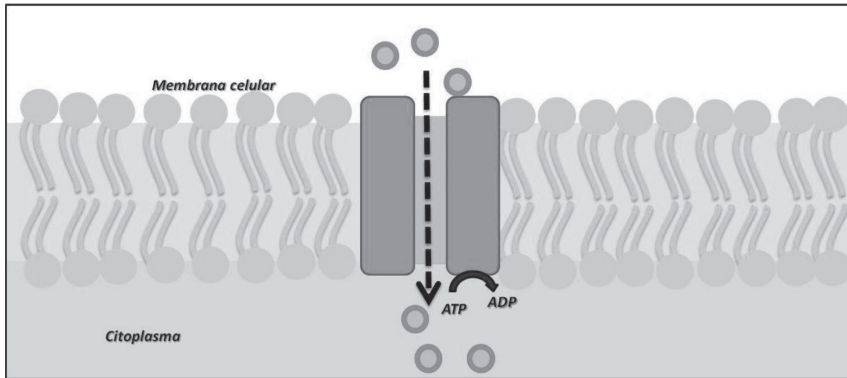


Imagen 6.4. Transporte activo.

Pinocitosis

Se le llama así al englobamiento de partículas o líquido por la célula que permite el transporte hacia su interior. Este mecanismo permite la entrada al interior de la célula de macromoléculas. Comienza con la invaginación de la membrana celular, lo que permite el encierro de la molécula, posteriormente la membrana vuelve a fusionarse dando lugar a una vesícula que se libera hacia el interior de la célula; estas vesículas pueden también atravesar el citoplasma hasta llegar a la membrana y fusionarse con ella para permitir la salida de las mismas. Es un mecanismo que requiere gran gasto de energía.^{1, 7}

Existen además otros procesos por los cuales las moléculas pueden atravesar la membrana, como son:

IONÓFOROS. Son moléculas que se disuelven en la bicapa lipídica de la membrana celular. Pueden ser transportadores móviles de iones como la valinomicina, que incrementa la permeabilidad del

potasio, y formadores de canal como la gamidicina A, que permite que diversos cationes fluyan al interior de la célula.^{1,7}

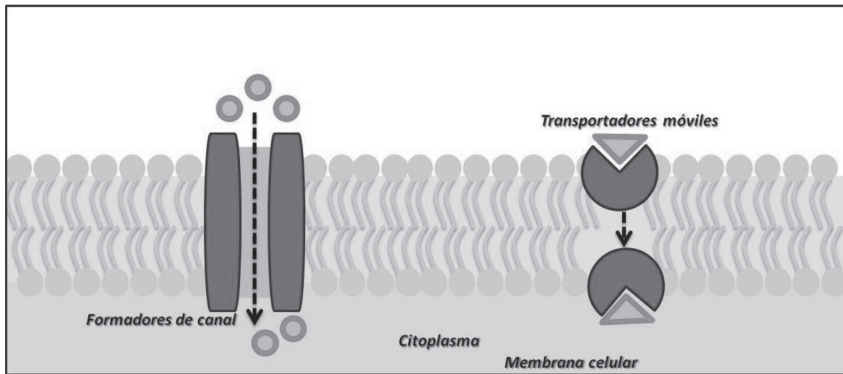


Imagen 6.5. Transporte ionóforos.

LIPOSOMAS. Son vesículas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que alojan fármacos y otras macromoléculas, favoreciendo el acceso a diversas células. Ese sistema cuenta con ciertas ventajas como la liberación selectiva en un tejido específico y el aumento de la biodisponibilidad del fármaco, debido a que protege al principio activo hasta llegar a su destino. Algunas de sus aplicaciones actuales son en tratamientos dermatológicos, se estudian aplicaciones en transferencia de genes y en tratamientos inmunomoduladores.^{1,7}

Cinética de absorción

La cinética de absorción se encarga de cuantificar la entrada de fármaco en la circulación sistémica y del estudio de la velocidad de absorción y aquellos factores que pudieran afectarla.^{1,7}

La velocidad de absorción se refiere al número de moléculas farmacológicas que son absorbidas en un tiempo determinado. Esta dependerá de la constante de absorción y el número de moléculas que se encuentran disponibles en la superficie de absorción. La *constante de absorción* (K_a) representa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en una unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0.03 h indica que en una hora se absorberá 3% de

las moléculas que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ($t_{1/2a}$) se refiere al tiempo que se necesita para que las moléculas disponibles para su absorción se reduzcan a la mitad. Mientras mayor sea $t_{1/2a}$, menor será la velocidad con que se absorba el fármaco, y mientras menor sea la semivida, más rápida será la absorción y mayor su constante de absorción.^{1,7}

Tipos de cinética de absorción

Existen dos tipos, la absorción de primer orden y de orden cero. En la absorción de primer orden, la velocidad de absorción es proporcional al número de moléculas disponibles para su absorción y, como consecuencia, el número de moléculas que se absorbe en una unidad de tiempo disminuye en forma exponencial. La mayoría de los fármacos cumplen con esta cinética de absorción. En la absorción de orden 0, la cantidad de moléculas que se absorben en la unidad de tiempo permanece estable durante la mayor parte del proceso de absorción, es decir, en este caso las moléculas que penetran en el organismo en una unidad de tiempo será independiente de la cantidad que queda por absorberse. Este tipo de cinética es característica de la perfusión intravenosa continua, preparados de absorción mantenida y preparados de liberación lenta. Los mecanismos de transporte celular saturables cuentan con una cinética de absorción mixta.^{1,7,8}

Factores que condicionan la absorción de los medicamentos

La absorción de un fármaco dependerá de diversas características, como:

- Características fisicoquímicas del fármaco: peso molecular, liposolubilidad o hidrosolubilidad, naturaleza ácido o alcalina y el grado de ionización; de estas características dependerá cual será el mecanismo de transporte a través de la membrana celular y la velocidad con la que este proceso sucederá.⁷
- Características de la preparación farmacéutica: del preparado farmacéutico dependerá la velocidad con la que el fármaco se libera de su forma farmacéutica en los fluidos orgánicos. Por lo tanto son importantes la formulación, el proceso de fabricación, el tamaño de las partículas y la presencia de aditivos y excipientes.⁷

- Características del sitio de absorción: son importantes la superficie del lugar de absorción y el espesor de las membranas, el flujo sanguíneo del área, que mantendrá una concentración de fármaco en el sitio de absorción y el pH del medio. Las características de absorción serán determinadas por la vía de administración elegida.⁷

Por lo tanto, se entiende que algunas situaciones podrán alterar la absorción y provocar una reducción en el efecto farmacológico, como lo son:

Factores fisiológicos

- Infancia: en el neonato existe un incremento del pH gástrico que provoca un aumento de la absorción de bases débiles y la velocidad del vaciamiento gástrico se encuentra aumentado, sobre todo debido a la lactancia materna. La absorción cutánea generalmente se encuentra incrementada debido al menor espesor y la mayor permeabilidad de la piel de los niños.^{10, 11}
- Embarazo: los cambios fisiológicos presentes en el embarazo pueden modificar la absorción de algunos fármacos. Existe una disminución en la velocidad del vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal que puede disminuir el ritmo de absorción, pero a su vez, aumentar la cantidad de fármaco absorbida. La absorción extraintestinal también puede verse modificada; por ejemplo, en fármacos inhalados se produce un incremento de su absorción debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar, mientras que la vasodilatación y el aumento del gasto cardiaco en los primeros dos trimestres del embarazo aumentan la absorción por vía intramuscular.^{10, 12}
- Ancianos: en la población anciana existe un deterioro fisiológico que conlleva a diversos cambios farmacocinéticos. Puede presentarse una disminución del flujo sanguíneo, de la motilidad gastrointestinal, de la velocidad del vaciamiento gástrico, de la actividad de los sistemas portadores de membrana y una reducción de la superficie de absorción, que traen como consecuencia una menor capacidad de absorción gastrointestinal.¹⁰

Factores patológicos

- Enfermo renal: la insuficiencia renal produce un desequilibrio ácido-base y retraso del vaciamiento gástrico, a su vez pueden presentarse síntomas como náuseas, vómitos y diarreas que conllevarán a una disminución de la absorción por vía gastrointestinal.^{3,7}
- Enfermo hepático: se produce un aumento en la biodisponibilidad oral de algunos fármacos, sobre todo aquellos que tienen un gran efecto de primer paso hepático. La mayor repercusión es en el sistema de biotransformación hepática.^{3,7}
- Enfermo cardiovascular: la reducción del gasto cardíaco que se produce en pacientes con insuficiencia cardíaca implica una disminución en la perfusión sanguínea de diferentes tejidos, con importantes implicaciones farmacocinéticas. Las variaciones del flujo sanguíneo intestinal y la disminución de su motilidad reducen la velocidad de absorción de algunos fármacos. La reducción del flujo sanguíneo hepático aumenta la biodisponibilidad de fármacos con primer paso. También la absorción por vía intramuscular y subcutánea se encuentra disminuida.^{3,7}
- Enfermedades respiratorias: el pulmón constituye la vía de entrada de los fármacos que se administran por vía inhalatoria. La absorción se produce en general por difusión pasiva. Las enfermedades pulmonares pueden ocasionar alteraciones que modifiquen la disposición de fármacos en el organismo, por ejemplo, la presencia de hipoxemia, hipercapnia o acidosis, modifican la permeabilidad de las membranas celulares, la fracción libre de fármaco y los procesos en los que intervienen el hígado y riñón, así mismo la presencia de enfermedad obstructiva disminuye la cantidad de fármaco absorbido.⁷
- Enfermo endocrinológico: la patología endocrina produce alteraciones farmacocinéticas. Como ejemplo se expone la diabetes, en la que hay una reducción de la absorción intramuscular de fármacos, que puede provocar una disminución en su efecto.⁷

Factores iatrogénicos

La administración de diversos fármacos que puedan llegar a crear interacciones afectaría la absorción de los mismos por formación de precipitados, producir cambios en el pH, la motilidad gastrointestinal o en el flujo sanguíneo de la superficie de absorción.⁷

Relación de la vía de administración y absorción

Para que los fármacos después de su administración lleguen al sitio de acción, deben primero atravesar ciertas barreras celulares, esto estará determinado por la vía de administración utilizada (cap. 5). En la siguiente tabla se resumen las principales características de absorción dependiendo de la vía de administración.⁵

Tabla 6.1
Relación de la vía de administración
y principales características de absorción⁵

Vía de administración	Superficie de absorción y trayecto a circulación sistémica
Oral	Mucosa gástrica: epitelio cilíndrico simple, pH 1-4, tiempo de vaciamiento gástrico 10-20 min. Mucosa intestinal: epitelio cilíndrico con microvellosidades, pH 5-6. Plexo venoso regional: venas mesentéricas-vena porta-vena cava inferior-corazón
Sublingual	Mucosa oral: epitelio plano estratificado, pH 7-8. Plexo venoso del piso de la boca-venas tributarias de la vena cava superior-corazón.
Rectal	Plexo venoso hemorroidal inferior y medio-vena cava inferior-corazón. Plexo venoso hemorroidal superior-vena porta-hígado-vena cava inferior-corazón.
Intravenosa	Circulación venosa-corazón.
Intramuscular	Células regionales-capilares venosos, capilares linfáticos-circulación venosa-corazón.
Subcutánea	Células regionales-capilares venosos, capilares linfáticos-circulación venosa-corazón.

Bibliografía

1. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
2. Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.
3. Hernández, H. et al. (2010). *Tratado de medicina farmacéutica*. Madrid: Médica Panamericana.
4. Formas farmacéuticas. *Real Farmacopea Española* (2ª edición). Recuperado de: <http://www.ugr.es/~adolfina/asignaturas/formas-farmacenticasRFE.pdf>. Fecha de consulta: 24 de junio de 2014.
5. Gennaro, A. (2003). *Remington farmacia* (20ª edición). Buenos Aires: Médica Panamericana.
6. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición). México: Textos Universitarios.
7. Armijo, J. et al. (2003). *Farmacología humana* (3ª edición). España: Editorial Masson.
8. Repetto, M. (2009). *Toxicología fundamental* (4ª edición). España: Ediciones Díaz de Santos.
9. Calvo, M. (2002). *Farmacia hospitalaria* (3ª edición). Madrid: Bonal Falgas J. Editores.
10. Huarez-Olguin, H. et al. (2009). Comportamiento del proceso del LADME de los medicamentos en niños. *Acta Pediátrica de México*, 30 (1), pp. 23-30. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm091f.pdf>. Fecha de consulta: 24 de junio de 2014.
11. Villanueva, L. (2001). El embarazo desde una perspectiva farmacológica. *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González*, 4(1-2), pp. 32-38. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2001/gg011-2f.pdf>. Fecha de consulta: 01 de junio de 2014.

Distribución

*Óscar Axel Guerrero Camacho
Paola Stephanie García Vargas
Karla Verónica Barrios Pérez*

La distribución estudia el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos.¹

Transporte de los fármacos en la sangre

Tras el proceso de absorción o aplicación en el torrente sanguíneo, las moléculas de un fármaco se distribuye en el plasma y en el líquido intracelular, y su posterior cinética dependerá tanto de las propiedades químicas del fármaco, así como de las características intrínsecas del organismo (pH, procesos enzimáticos, velocidad metabólica, etc.). Generalmente los fármacos viajan a través del plasma de manera libre, por medio de la fijación a proteínas plasmáticas (como la albúmina) o incorporados en células (principalmente eritrocitos). Posteriormente, comenzará a distribuirse a través de la circulación y llegará primero a aquellos órganos que tengan mayor aporte sanguíneo.^{1, 2, 3, 4}

Su acción en las células dianas dependerá de su concentración, su afinidad por los sitios de unión y el número de éstos, así como por su capacidad de unión a proteínas plasmáticas, que es reversible y se comportara de acuerdo a las características físico-químicas del mismo fármaco. Otros factores que modifican su distribución son la transformación que sufren los metabolitos del medicamento

y su excreción, que será diferente dependiendo de cada fármaco. Además, las sustancias endógenas también pueden competir en su unión a proteínas plasmáticas y modificar la concentración del fármaco disuelto en el plasma.^{1, 2, 3, 4}

Se han reconocido cuatro sitios de unión diferentes para los fármacos en la albúmina. En su gran mayoría, los ácidos débiles sólo se unen a la albúmina. Pero también existen otros tipos de proteínas a las que se pueden unir los fármacos. Ejemplo de éstos los encontramos en sustancias que son bases débiles y sustancias no ionizables liposolubles, que tienen gran afinidad por las lipoproteínas pero también se pueden unir a α -glucoproteínas y a la albúmina.^{1, 2, 3, 4}

La unión de los fármacos a proteínas plasmáticas es cuantificable, y generalmente se representa en un porcentaje que es constante pero puede ser saturable. Si bien la unión a las proteínas evita que el fármaco ejerza su efecto biológico, permite su transporte por la sangre para llegar a los diversos tejidos y es un medio de almacenamiento para cuando se reduzca su concentración plasmática libre. Esta información es útil para el mantenimiento de la dosis terapéutica en los tratamientos, ya que podemos establecer la fracción libre que puede tener acción farmacológica y calcular una dosis de mantenimiento.^{1, 2, 3, 4}

Paso de los fármacos a los tejidos

La solubilidad de los fármacos determinará la manera en que llegarán de la circulación a los tejidos. Los liposolubles pasarán a través de los capilares por medio de la difusión pasiva, mientras que los hidrosolubles lo harán por medio de la filtración. Pero también existen otros factores que intervendrán en su transporte hacia el líquido intersticial.⁴ Uno de ellos es la concentración del mismo en el plasma, lo que está relacionado tanto con la cantidad administrada como con la capacidad de unión que tiene con las proteínas plasmáticas, ya que sólo la fracción libre será la que pase hacia los tejidos. De igual manera, las cualidades del capilar por donde circule son un factor a considerar, ya que pueden limitar (como la barrera hematoencefálica) o facilitar el paso del fármaco (capilares intestinales). Esto va de la mano con el flujo regional de sangre

así como la afinidad que tenga hacia diversos tejidos, pudiendo ser distintos al órgano blanco.⁴

Las situaciones patológicas alteran el comportamiento de los fármacos por la alteración del medio en que se encuentran. El estado de enfermedad causa diversas modificaciones en el organismo, como lo son: cambios en el pH, el gasto cardiaco, el funcionamiento de las enzimas, la liberación de sustancias endógenas que también se metabolizan, la modificación vascular que altera su flujo, hasta el mismo daño celular que puede disminuir la capacidad metabólica.⁴

Depósitos tisulares y redistribución de los fármacos

A pesar de que los fármacos pasen por la circulación, a menudo se van a concentrar en los tejidos en una mayor cantidad a la del plasma. Contrario a lo que podría pensarse, no siempre corresponderá esto al órgano o tejido diana al que va dirigido el fármaco. Su afinidad por cierta clase de estirpe tisular corresponderá a sus características fisicoquímicas. Esta cualidad en su distribución representa un mecanismo de reservorio pero también puede tener efectos adversos en los tejidos donde se acumulan, sobre todo cuando no son los órganos a los que van dirigidos.^{1,3}

Los principales tejidos de depósito son:

- La grasa neutra (para fármacos lipofílicos).
- Hueso (tetraciclinas, iones metálicos divalentes por unión a la superficie cristalina e incorporados a la trama cristalina).
- Hígado y pulmón (amiodarona).
- Piel (griseofulvina).

Redistribución

Se refiere al paso del fármaco desde la circulación, un tejido reservorio o bien desde el sitio de acción, hacia otros tejidos o estructuras que no son el órgano diana. Muchas veces, este comportamiento del medicamento se podrá asociar a la terminación del efecto terapéutico, ya que se concentra en sitios donde no tendrá acción farmacológica. Esto sobre todo se da en medica-

mentos liposolubles, que tienen la facilidad de distribuirse entre diversos tejidos.¹

Barreras

El término barrera, desde el punto de vista farmacológico, hace alusión a una estructura limitante que evitará el paso de un fármaco con facilidad. De esta manera no cualquier sustancia podrá pasar por ella y se creará una especie de “selectividad” respecto a las que pasen por la misma.¹

Barrera hematoencefálica

Como se había mencionado previamente, las cualidades de los capilares son un factor que modifica la distribución de un fármaco. Tal es el caso de la barrera hematoencefálica, ya que las células endoteliales de estos vasos están estrechamente unidas y no permiten el paso de cualquier sustancia, facilitan que esto dependa en gran medida del transporte transcelular. Además, este paso también está regulado por células gliales y astrocitos que rodean a los capilares, y que se interpondrán en el paso de los fármacos hacia el tejido intersticial nervioso.^{1, 2, 3, 4}

Las características del fármaco también influyen en esta distribución, ya que los medicamentos altamente liposolubles tendrán la capacidad de atravesar esta barrera. De esta manera, sólo existen dos maneras por las cuales un fármaco pueda llegar al tejido cerebral, ya sea por medio de la circulación de los plexos coroides —que se verá regulado por transportadores específicos— o por difusión al líquido cefalorraquídeo.^{1, 2, 3, 4}

Barrera placentaria

La placenta constituye una estructura para la comunicación de la circulación sanguínea fetal con la de la madre. Permite el paso de nutrientes y facilita el intercambio de gases para la oxigenación de la sangre del producto, formando una barrera reguladora del paso de sustancias entre ambos torrentes sanguíneos. Aun así, la mayo-

ría de los fármacos administrados a la madre son también capaces de atravesar esta barrera y entrar en la circulación fetal.^{1, 2, 3, 4}

Las sustancias liposolubles tienen una mayor facilidad de difusión a comparación de las hidrosolubles, que lo harán más lentamente. Pero también es importante considerar que factores como su peso molecular, su grado de ionización y su fijación a proteínas plasmáticas, condicionaran este paso. Esto es de importante consideración al momento de elegir un tratamiento adecuado para la mujer embarazada, ya que a pesar de que la administración de un fármaco pueda tener resultados beneficiosos para ciertas afecciones, también tiene la capacidad de generar efectos adversos en el producto.^{1, 2, 3, 4}

Compartimentos

La distribución de un fármaco en el organismo es un proceso muy dinámico, regulado por múltiples factores. Si bien su estudio exacto es muy complicado, se realizan modelos de estudio que permitan facilitar más su comprensión. Es por esto que se han definido los compartimentos, que representan un conjunto de estructuras en las cuales el fármaco tendrá un comportamiento similar y que se ordena de manera nivelada en el mismo.¹ Existen tres compartimientos definidos para la práctica:

- I. Compartimiento central: conformado por el agua plasmática intersticial e intracelular fácilmente accesible, es decir, aquellos tejidos que tienen mayor irrigación y que no almacenan en algún grado al fármaco.
- II. Compartimiento periférico superficial: agua intracelular poco accesible (piel, grasa, musculo, medula ósea, etcétera). Este compartimiento también es referido a tejidos que tienen buena irrigación pero que presentan un grado de almacenamiento intracelular.
- III. Compartimiento periférico profundo: constituidos por los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y, por lo tanto, de los que se libera con mayor lentitud.

Modelos compartimentales

A partir de los compartimentos podemos establecer modelos que permiten explicar la distribución que sufre un medicamento para permitir su estudio, y así entender mejor como ejerce un fármaco su acción en el organismo.¹

- I. *Modelo monocompartmental*. Engloba a los fármacos que ejercen su acción en el compartimento central, o que tienen una efectiva distribución en todo el organismo. La concentración plasmática del medicamento es proporcional a los efectos farmacológicos.¹
- II. *Modelo bicompartmental*. Comprende al compartimento central y el periférico superficial, teniendo una diferencia entre la concentración en el plasma y el efecto clínico. Esto debido a que al inicio, a pesar de tener altas concentraciones plasmáticas, no se verán efectos hasta que ingrese al compartimento periférico superficial.¹
- III. *Modelo tricompartmental*. Abarca a los tres compartimentos, presentando un efecto tardío pero prolongado por su almacenamiento en otros tejidos. La distribución del fármaco se ve afectada por la cantidad de superficie corporal, la cantidad de grasa corporal, la cantidad de masa muscular, la cantidad de agua, así como la concentración de albúmina.¹

Volumen de distribución

Este concepto define al parámetro cuantificable que relaciona la concentración del fármaco en el organismo. Para facilitar este cálculo, se podría considerar que todos los fármacos se distribuyen de manera uniforme en todo el organismo, lo que facilitaría también su entendimiento. Sin embargo, como ya se mencionó previamente, no todos los medicamentos se distribuyen de manera similar y el cálculo del volumen de distribución (Vd) no permite entender la cinética de la distribución de un medicamento en el organismo y sus diferentes compartimentos.^{3, 4}

El cálculo del Vd en un modelo monocompartimental se da por el medio de la utilización de la siguiente fórmula:

$$Vd = \frac{\text{Cantidad total del fármaco que llega al organismo}}{\text{Concentración plasmática del fármaco}}$$

Debe entenderse que éste no es un valor preciso, sólo refleja un análisis del plasma y la concentración del fármaco en este, al momento de la medición.^{3,4}

Como ya se había mencionado, existen factores que alteraran la distribución y, por ende, también el volumen de distribución. Su afinidad por los receptores, la concentración y capacidad de unión a proteínas plasmáticas, la cantidad de agua y grasa que tiene el organismo, su acumulación en tejidos con poco riego sanguíneo y las características fisicoquímicas del medicamento por sí, todos serán factores que cambien los valores del volumen de distribución. Debido a lo complejo que es realizar una medición precisa es que se maneja el volumen aparente de distribución, que es útil para entender cómo se distribuye un medicamento en los diversos compartimentos y puede ser implementado para la administración de un fármaco en la búsqueda de una dosis de mantenimiento.^{3,4}

Biodisponibilidad

Se define como la cantidad de fármaco que alcanza, desde su forma farmacéutica, concentraciones sanguíneas en un determinado tiempo. Quiere decir que estaríamos estableciendo la velocidad con que un fármaco llega a la circulación.⁴

Para esto es importante considerar dos factores importantes: solubilidad y permeabilidad. Ambas características son independientes de cada fármaco y de gran importancia sobre todo en la generación de fármacos bioequivalentes, lo que es importante a considerar al momento de analizar la distribución de un fármaco.⁴

Bibliografía

1. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
2. Saénz-Campos, D. (1993). *Principios de farmacología general y Administración de Fármacos*. Costa Rica: Editorial de la Universidad de Costa Rica.
3. Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
4. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición). México: Textos Universitarios.

Biotransformación y excreción

Óscar Axel Guerrero Camacho
Karla Verónica Barrios Pérez
Alan Yasser Cárdenas Molina

En el transcurso de la evolución, el ser humano y los animales superiores han adquirido la capacidad de metabolizar sustancias exógenas para poder utilizarlas de mejor manera o eliminarlas de una forma más eficiente. Estas sustancias se encuentran en muchas de las cosas que consumimos o en el medio ambiente, por lo cual es inevitable entrar en contacto con ellas. Estos compuestos exógenos suelen ser de naturaleza lipofílica por lo que tienden a acumularse en los tejidos grasos del organismo. Por esto los compuestos lipofílicos son más difíciles de eliminar; no ocurre así con los volátiles, que se eliminan fácilmente por los pulmones y los hidrofílicos que son filtrados por el riñón.²

El hígado es el órgano más importante implicado en la eliminación de estos xenobióticos lipofílicos, transformándolos a sustancias más hidrofílicas para una excreción más sencilla ya sea por vía biliar o renal, todo esto por medio de una serie de reacciones denominadas en conjunto *biotransformación*, disminuyendo así su toxicidad. A este proceso también se le conoce como detoxificación. Esta serie de procesos ocurre principalmente por el sistema microsomal hepático, aunque también existen vías metabólicas no microsomales o auxiliados por acción bacteriana en el intestino.^{1,2}

Una vez que los xenobióticos entran al organismo son absorbidos y distribuidos a través de la sangre para alcanzar a sus tejidos diana, donde ejercerán su acción farmacológica específica. Sólo una

ínfima parte del fármaco alcanzará su célula diana mientras que el resto será metabolizado y finalmente eliminado.^{1,2}

Etapas del metabolismo de los fármacos

Se subdivide en 2 etapas o fases.

Fase 1

Incluye reacciones como oxidación, oxigenación, reducción, hidrólisis, alquilaciones y desalogenaciones, con lo cual se hacen modificaciones basadas en la obtención de grupos funcionales. El producto de estas modificaciones es más polar y reactivo, lo que lo hace menos lipófilo. Estas reacciones se dan gracias a enzimas catabolizantes presentes en la fracción microsomal de las células, principalmente en el hepatocito.^{1,2}

Fase 2

Normalmente las sustancias generadas en la fase uno tienen la capacidad de unirse covalentemente a sustancias endógenas como ácido glucorónico, glutatión, sulfato y aminoácidos, dando lugar a conjugados. Para ello se requiere de la participación de transferasas que catalizan la conjugación de los xenobióticos con las moléculas anteriormente mencionadas. El objetivo de todo este proceso es hacer más soluble en agua el compuesto y facilitar su eliminación. En la tabla 1 se muestran ejemplos de mecanismos enzimáticos involucrados en ambas fases.^{1,2}

Tabla 8.1
Fases del metabolismo de fármacos

Reacciones de fase I (reacciones de funcionalización)	Reacciones de fase II (reacciones de conjugación)
<ul style="list-style-type: none"> • Oxidación (sistema microsómico hepático) <ul style="list-style-type: none"> ○ Oxidación alifática ○ Hidroxilación aromática ○ N-desaquilación ○ O-desaquilación ○ S-desaquilación ○ Epoxidación ○ Desaminación oxidativa ○ Formación de sulfóxidos ○ Desulfuración ○ N-oxidación y N-hidroxilación • Oxidación (mecanismos no microsómicos) <ul style="list-style-type: none"> ○ Oxidaciones de alcohol y aldehídos ○ Oxidación de purinas ○ Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminooxidasa) • Reducción <ul style="list-style-type: none"> ○ Azorreducción y nitrorreducción • Hidrólisis <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidrólisis de ésteres y amidas ○ Hidrólisis de enlaces peptídicos ○ Hidratación de epóxidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucoronidación • Acetilación • Formación de ácido mercaptúrico • Conjugación con sulfato • N, O y S-metilación • Transulfuración

Enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos

Características generales del citocromo P450

El citocromo P450 es el resultado de un complejo multienzimático del sistema de las monooxigenasas. Podemos encontrar dicho sistema en tejidos tales como el pulmón, riñón, piel, intestino y placenta, entre otros, pero es especialmente activo en el hígado. Además de metabolizar las sustancias exógenas también se encarga del metabolismo de múltiples sustratos endógenos. El nombre del citocromo P450 (CYP) proviene de que esta hemoproteína, redu-

cida y unida a monóxido de carbono, absorbe la luz con una amplitud de onda de 450 nm. Se caracteriza por ser muy sensible a la inducción por fármacos. Esto es relevante puesto que aproximadamente la mitad de los fármacos utilizados por el hombre son metabolizados por este citocromo.³

La expresión y actividad de este conjunto enzimático está influenciada por la edad, sexo, dieta, especie, tejido y hormonas, en contraste con el resto de las enzimas que son muy específicas para su sustrato.³

Mecanismos de acción de las reacciones catalizadas por el CYP

Estos mecanismos son muy complejos y es difícil saber con certeza la vía metabólica, dado que los intermediarios tienen una vida media muy corta. Se han identificado la producción de especies reactivas del oxígeno como anión superóxido y peróxido de hidrógeno, y también el radical libre del sustrato, que al unirse con un radical hidroxilo generaría un producto hidroxilado. Se cree que la descomposición del CYP es una de las mayores fuentes de radicales superóxido, dependiendo de la isoforma del CYP es su producción, la naturaleza del sustrato unido y la entrada del electrón.³

Varias isoformas de CYP tienen una gran similitud en su secuencia de aminoácidos, y existen más de 160 formas catalogadas por una nueva nomenclatura surgida a partir de ese parecido, que se dedujo a partir de sus cadenas complementarias de ADN.³

De las enzimas CYP que están presentes en el humano aproximadamente 50% pertenecen a las familias denominadas como 1, 2, 3, que son las encargadas de la biotransformación de la mayoría de los xenobióticos.³

A continuación se enlistan las principales enzimas CYP que tiene el hígado humano, así como algunos de los sustratos e inhibidores con los que interactúan comúnmente (tabla 2).

Tabla 8.2
Enzimas de la familia de citocromo P450 en humano

Enzima		Sustratos <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>	Inhibidores
<i>Familia CYP1</i>			
Subfamilia 1A	1A2	7-etoxioresufina (sustrato de toda la subfamilia 1A), cafeína, teofilina, fenacetina (O-de-etilación)	Furafilina 7-8-benzofalvona Metoxsalem
<i>Familia CYP2</i>			
Subfamilia 2A	2A6	Cumarina (7-hidroxilación), nicotina.	Dietilditiocarbamato Metoxsalem
Subfamilia 2B	2B6	7-bencil-oxioresufina, S-Mefenitoína (N-demetilación)	Fluoxetina Sertralina
Subfamilia 2C	2C8	Paclitaxel, tolbutamida (sustrato de toda la subfamilia 2C)	Sulfafenazol
	2C9	Diclofenaco, Warfarina	Sulfafenazol Fluvoxamina
	2C19	S-Mefenitoína (4-hidroxilación)	Dietilditiocarbamato
Subfamilia 2D	2D6	Bufuralol (1-hidroxilación), dextrometrofan (O-demetilación), debrisoquina	Quinidina Paroxetina Fluoxetina
		Subfamilia 2E	2E1
<i>Familia CYP3</i>			
Subfamilia 3A	3A4	Diazepam (sustrato de toda la subfamilia 3A), midazolam. Flunitrazepam, dextrometrofan (N-demetilación), testosterona (6-β-hidroxilación), quinina.	Troleandomicina Ketoconazol Fluvoxamina Ciprofloxacina

Factores que alteran la biotransformación de un fármaco

Los fármacos dependen de múltiples factores que pueden alterar la manera en que son metabolizados y podemos agruparlos en tres tipos:¹

- Fisiológicos.
- Farmacológicos.
- Patológicos.

Fisiológicos

a) Especie y raza

El análisis de los efectos que causa un fármaco comparado entre especies nunca ofrecerá resultados exactos en la fase de estudios, ya que cada organismo tiene variaciones imposibles de controlar y que, sin embargo, nos ofrecen un gran conocimiento de lo que podemos observar en su aplicación clínica. Es por eso que no se puede evitar realizar pruebas en animales antes de su administración en humanos. Aunque no compartimos los mismos complejos enzimáticos, sí tenemos algunas similitudes y podemos guiarnos para saber qué reacciones puede provocar en personas.¹ Además nunca se podrá lograr un modelo reproducible exacto, ya que se ha observado que hasta entre los mismos humanos existen variaciones significativas de los efectos terapéuticos que causan los fármacos, sobre todo cuando se realiza un comparativo entre diferentes etnias¹.

b) Edad

Desde el inicio del desarrollo de la vida fetal (aproximadamente desde la 8ª semana) ya existen procesos oxidativos que participan en el metabolismo del organismo, sin embargo éste debe pasar por diferentes etapas de maduración para llegar a tener un funcionamiento similar al observado en un adulto, ya que al principio tendrá una actividad irregular que se irá desarrollando durante los siguientes meses de vida postnatal.^{1, 4}

De igual manera, en el otro extremo de la etapa de la vida, la capacidad de biotransformación de los adultos mayores sufre alteraciones. Dentro de estos cambios observamos una reducción en la capacidad metabólica debido a una disminución en la masa celular hepática y la carga enzimática, además los inductores enzimáticos pierden capacidad para reaccionar ante ciertos compuestos y también hay una disminución en el flujo sanguíneo del hígado.^{1, 4}

Aunado a esto, es importante considerar la disminución progresiva de la función renal que condiciona la excreción del fárma-

co, y por lo tanto, las concentraciones séricas del fármaco también se alteraran a comparación de un adulto joven.¹

c) Sexo y hormonas

Se han hecho múltiples estudios que han arrojado como resultado la observación de diferencias entre los niveles plasmáticos de los fármacos entre hombres y mujeres. Esto se asocia a la mayor cantidad de tejido adiposo presente en la mujer, que provoca una mayor captación del fármaco y por lo tanto una mayor disponibilidad del mismo en el organismo, ya que la capacidad metabólica de este tejido es muy pobre.^{1,4}

Además también se deben considerar las hormonas, que se involucran en el metabolismo de los fármacos por medio de diversas acciones que ejercen. Ejemplo de las que presentan principalmente influencia, encontramos a los esteroides, la tiroxina y las hormonas suprarrenales.^{1,4}

d) Factores genéticos y étnicos

Las diferencias en el metabolismo de los fármacos observadas entre diversas etnias pueden explicarse por las variaciones genéticas que existen entre nosotros, ya que a pesar de compartir una estructura genotípica idéntica en su mayoría, existen pequeñas variaciones que nos hacen únicos como individuos y que también provocan la expresión fenotípica de algunas diferencias que se pueden reflejar en la fisiología de cada individuo. Otro detalle importante son las mutaciones que ocurren por proceso hereditario, causando en ocasiones algún defecto funcional en la biotransformación.^{1,4}

e) Dieta

La proporción en la ingesta de ciertos nutrimentos puede ejercer una acción significactiva en el metabolismo de los fármacos. Ejemplo de esto es la alta ingesta de proteínas, que aumenta el proceso oxidativo; al contrario de una ingesta baja de proteínas alternada con una alta ingesta de carbohidratos, que disminuye el metabolismo microsomal. También se debe tomar en cuenta que dentro de la dieta pueden existir otros componentes que aceleren o disminuyan la actividad de algunas enzimas biotransformadoras,

como por ejemplo las vitaminas que participan en funciones vitales del organismo.^{1,4}

Farmacológicos

a) Inducción enzimática

El ingreso de una sustancia ajena al organismo desencadena una serie de procesos que alteran su funcionamiento y dependerá de las propiedades de esa sustancia. En el caso de los medicamentos, éstos pueden provocar un incremento en el metabolismo debido a una activación de la fracción microsomal, llevando a la estimulación de la síntesis enzimática. A esto se le denomina inducción enzimática, y conlleva a un aumento en la producción de diversos componentes pertenecientes a la familia del citocromo P450 y a la activación de sistemas enzimáticos de fase II. En la mayoría de las veces se obtiene una mayor capacidad de activación del citocromo P450 de la que se logra por medio de la conjugación, lo que puede provocar una mayor cantidad de reactivos de fase I y un desequilibrio.¹

Un inductor puede activar más de un citocromo por sí mismo, así como un citocromo puede ser activado por diferentes inductores. Usualmente las sustancias inducen su propio metabolismo.¹

b) Inhibición enzimática

Por el otro lado, existen fármacos que pueden tener el efecto opuesto y provocar una disminución del metabolismo. Esto es debido a la poca especificidad que tienen los sitios activos de las enzimas oxidativas, provocando que compartan una vía metabólica común y una inhibición competitiva. Esto se refleja clínicamente en el aumento de la semivida del fármaco que no se puede metabolizar, incrementándose su acción farmacológica.¹

Es muy poco frecuente que las enzimas metabolizantes se saturen, pero puede significar una importante diana terapéutica para la inhibición de sustancias endógenas.¹

Procesos más importantes de biotransformación en las fases I y II

Como se ha explicado previamente, existen diversos procesos metabólicos que pueden sufrir los medicamentos al ingresar en el

organismo. Algunos son pasos esenciales y comunes para la gran mayoría de las sustancias.⁵

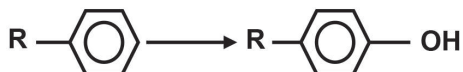
Reacciones de oxidación

Hidroxilación alifática y aromática

El producto de esta reacción es un alcohol que puede convertirse en aldehído.^{1,5}



Una vía frecuente de biotransformación de varios fármacos es la hidroxilación de un anillo aromático.^{1,5}



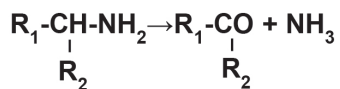
Desalquilación

Con esta se eliminan radicales alquilo que se encuentran asociados a grupos N, S u O, con la ulterior formación de aldehídos. Esto se lleva a cabo de la siguiente manera.^{1,5}



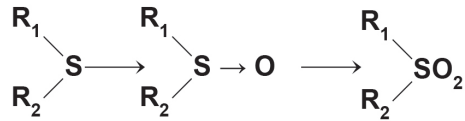
Desaminación oxidativa

Sustitución de un grupo NH_2 por un O para dar lugar a un NH_3 .^{1,5}



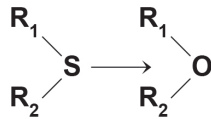
Sulfoxidación

A un radical tioéter se le agrega un O para formar un sulfóxido.^{1,5}



Desulfuración

Se cambia un S por un O.^{1,5}



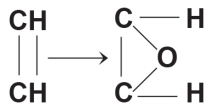
Oxidación e hidroxilación de aminas

La oxidación se lleva a cabo en aminas terciarias mientras que hidroxilación se produce en aminas primarias o secundarias.^{1,5}



Epoxidación

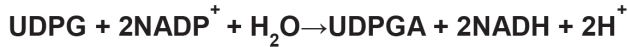
Es agregar enzimáticamente un O utilizando la ruptura de un doble enlace.^{1,5}



Reacciones de conjugación

Glucuroconjugación

Síntesis de ácido de uridindifosfato glucurónico (UDPGA) a partir de glucosa, esto llevado a cabo por la fracción soluble del hígado.^{1,5}



El UDPGA se combina con el fármaco o metabolito, sirviendo de donador al ácido glucurónico. Las enzimas de este proceso son la UDP-glucoroniltransferasa, encontrada en el hígado y otros tejidos.^{1,5}



Acilación

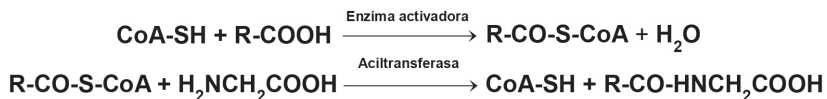
Incorporación de un radical acilo a los radicales amino o carboxilo de los fármacos, con ayuda de aciltransferasas y derivados de la coenzima A.^{1,5}

a) Acetilación de aminas a partir del acetil-S-CoA (para aminas alifáticas y aromáticas, sulfamidas, hidracinas e hidrazidas):



Para que se lleve a cabo el proceso se necesita la acetilación previa de la N-acetiltransferasa.

b) Acilación de ácidos carboxílicos



Sulfoconjugación

Es necesaria la activación del SO_4 mediante ATP para formar 3-fosfadenosil 5' fosfosulfato.^{1,5}



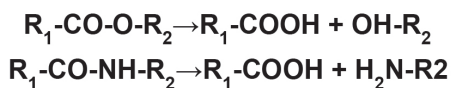
Metilación

Se requiere la activación en forma de S-adenosilmetionina del grupo metilo para que sirva como donante del radical al sustrato, transformándose en sulfoadenosilhomocisteína que posteriormente se hidroliza a adenosilcisteína y homocisteína.^{1,5}



Reacción de hidrólisis

Mediadas por hidrolasas, se denominarán según el enlace hidrolizado: esterasas (enlaces éster), amidasas (enlace amido), glucosidasas (enlaces glucosídico), o peptidasas (enlace peptídico). Las reacciones más representativas son la hidrólisis de ésteres y amidas.^{1,5}



Excreción

Una vez que el fármaco o cualquier sustancia ingresada al organismo ha pasado por los diferentes procesos metabólicos correspondientes, ya sea cumpliendo con su función o no, el paso final que le corresponde es la excreción. Se eliminará tanto la sustancia en sí como los metabolitos que haya producido, yendo de la sangre y los tejidos hacia el exterior del organismo. Dentro de las vías de

excreción se destaca la eliminación por medio de los riñones, los pulmones y el sistema hepatobiliar.^{1,3,4}

La vía renal es la encargada de excretar la mayoría de los fármacos, representa uno de los principales órganos encargados de la filtración de la sangre de diversos metabolitos. Los pulmones son la principal vía de eliminación de gases y sustancias volátiles, que serán excretados en la espiración. Las sustancias que se eliminan por las heces generalmente no son absorbibles o son productos metabólicos en la bilis que no se reabsorben en el tubo intestinal. También existen otras vías de menor relevancia como las glándulas salivales, el estómago, el intestino, el colon, las glándulas lagrimales, glándulas sudoríparas, las mamas, el pelo y la piel. Si bien estas vías no participan como las principales, sí complementan los sistemas de excreción y son detectables metabolitos por estos medios.^{1,3,4}

Excreción renal

El riñón es la principal vía de eliminación del organismo, recibe un gran aporte sanguíneo, representando hasta 25% del gasto cardiaco. Es un órgano especializado en esta función, y es generalmente la vía por la cual se eliminan los fármacos de forma inalterada o como metabolitos activos. Esto se puede observar clínicamente en la medición de las concentraciones del fármaco en la orina, que será mayor comparada con las que encontramos en el plasma, demostrando la gran capacidad de filtración que tiene.^{1,3,4}

Este proceso de filtración tiene lugar en los glomérulos por los que transita el plasma sanguíneo, pasando de los capilares hacia la luz de la nefrona. Y en caso de no haberse filtrado en su paso por la circulación glomerular, la arteriola eferente que está en contacto con el túbulo puede significar un medio de eliminación por secreción pasiva o activa. A pesar de que los metabolitos ya hayan pasado a la luz del túbulo, pueden ser reabsorbidos hacia la circulación, y dependerá en gran parte de las características químicas del mismo. Entonces, para calcular el total de fármaco excretado debemos de tomar en cuenta la cantidad de fármaco filtrado más el fármaco excretado menos el fármaco reabsorbido.^{1,3,4}

i. Filtración glomerular

Los capilares que conforman el glomérulo tienen abundantes poros intercelulares que semejan una coladera. Todo fármaco que se encuentre en el plasma y que además no esté unido a proteínas, con un peso menor a 70,000 daltons, puede ser filtrado con facilidad, es decir, pasan de los capilares a la capsula de Bowman, regidos principalmente por su concentración libre dentro del plasma. Algunos factores como la edad o patologías propias del riñón pueden cambiar la cantidad de fármaco excretado. Pero también deben considerarse las propiedades de las sustancias que pasan por ese sistema de filtrado, ya que también alterara el paso o no de sustancias.^{1, 3, 4}

ii. Secreción tubular

Las células de los túbulos renales tienen la capacidad de excretar a la luz del túbulo los fármacos que se encuentren en el espacio peritubular. El transporte activo de los fármacos usa las mismas vías de excreción que las sustancias endógenas y está regulado por diversos factores que condicionaran su filtración.^{1, 3, 4}

Aquellos fármacos que se excretan por secreción tubular serán extraídos del plasma rápidamente y en su totalidad, siempre y cuando su unión a proteínas sea reversible. Así, una vez que la fracción libre de fármaco es excretada, la que está unida a proteínas es disociada rápidamente para ser excretada; sin embargo, esta capacidad de transporte puede ser saturada si la cantidad de sustrato es alta.^{1, 3, 4}

iii. Reabsorción tubular

Una vez que los fármacos son filtrados por el glomérulo, pueden ser reabsorbidos por las mismas células tubulares y regresar a la circulación sistémica. Generalmente esta reabsorción se genera en los túbulos distales y proximales por medio de difusión simple. Todo depende del coeficiente de partición lípido/agua de cada fármaco, ya que las células tubulares son en realidad una membrana lipoidea.^{1, 3, 4}

El pH del medio es un factor que determinará la reabsorción de las sustancias ácidas o básicas en el mecanismo antes mencionado. Otro factor importante es el grado de ionización de los ácidos y bases débiles, el cual depende totalmente de su constante de disociación (pKa). Con esto se explica por qué los ácidos débiles tardan tanto en excretarse ya que la orina tiene un pH normalmente ácido. Por esto el metabolismo se encarga de transformarlos en ácidos más fuertes con lo cual se excretan con mayor facilidad. Entonces, para aumentar la excreción de ácidos débiles se debe alcalinizar la orina y para las bases débiles se debe acidificar la orina.^{1,3,4}

Otras vías de excreción

La pulmonar es la vía más relevante para los anestésicos inhalados. Estos fármacos siguen las leyes de los gases para su eliminación. Una vez disueltos en el plasma, los gases tienden al equilibrio con la tensión parcial encontrada en el aire alveolar. Los factores que condicionan la gran rapidez de eliminación por esta vía son: la gran superficie existente, la alta vascularización y la delgada membrana alveolar.^{1,3}

El sistema hepatobiliar es el segundo en importancia, sólo superado por el riñón. Una característica importante de los fármacos eliminados por la bilis es que poseen un peso molecular alto. Esto se debe a que en su mayoría son derivados de la conjugación ocasionada por el metabolismo hepático. Sabemos que los fármacos pueden llegar a la bilis por dos mecanismos: activos (lo cual en ocasiones es aprovechado con fines terapéuticos) y pasivos (si son pequeñas moléculas liposolubles).^{1,3,4}

El estómago, intestino y colon siguen las reglas generales de membranas para la excreción de los fármacos. Las mucosas excretan fármacos de manera pasiva o activa pero, de igual manera, una vez en la luz intestinal pueden ser reabsorbidas, esto condiciona que la excreción por este medio sea muy lenta.^{1,3,4}

La excreción que se da por medio de saliva, sudor y lágrimas no es significativa. La excreción por estos medios depende totalmente de la difusión de la forma liposoluble no ionizada que pasa a través de las células epiteliales de cada una de las glándulas. Los fármacos son excretados por la saliva, principalmente por difu-

sión pasiva, por lo cual pueden representar muy bien las concentraciones encontradas en el plasma. Por lo tanto, la saliva puede servir para medir indirectamente las concentraciones sanguíneas del fármaco; pero cuando el fármaco se elimina de forma activa por la saliva encontraremos concentraciones superiores a las del plasma. Por medio de las lágrimas principalmente se excretan los yoduros.^{1, 3, 4}

El pH de la leche materna es ligeramente más ácido que el plasma, por lo cual las bases débiles se excretan mejor pero no muy significativamente. Además la excreción depende en gran medida de la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y por las de la leche. Algunos fármacos son excretados por medio de transporte activo, sin embargo se encuentran cantidades muy pequeñas de los fármacos en la leche, por lo que solo es de interés en los fármacos de mayor toxicidad para los bebés y aquellos que son consumidos en grandes cantidades por la madre. El pelo y la piel son otras vías de eliminación; no son nada significativas en cuestiones que afecten la farmacocinética, pero son de importancia en algunos casos para las ciencias forenses.^{1, 3, 4}

Bibliografía

1. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
2. Jaramillo, F. (2008). *Farmacología general* (2ª edición). México: Universidad Autónoma de Aguascalientes.
3. Orellana, M. y Guajardo, V. (2004). Actividad del citocromo P450 y su alteración den diversas patologías. *Rev Biomédica*; 132(1), 85-94. Recuperado de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000100014. Fecha de consulta: 19 de junio de 2014.
4. Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
5. Katzung, B. (2013) *Farmacología básica y clínica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.

Farmacodinamia

*Alan Yasser Cárdenas Molina
Paola Stephanie García Vargas
Karla Verónica Barrios Pérez*

Farmacodinamia se refiere a una rama de la farmacología que se encarga de estudiar el mecanismo de acción y los efectos, tanto bioquímicos como fisiológicos, de los fármacos en los distintos tejidos, órganos y sistemas de un organismo. El conocimiento que nos brinda esta ciencia nos proporciona las bases terapéuticas de cada fármaco, así como también aporta información que sirve para la realización de nuevos fármacos. De igual manera podemos predecir efectos adversos y secundarios.^{1,2}

Conceptos sobre la acción y efecto de los fármacos

Acción: denota el resultado de la interacción entre el fármaco y las estructuras moleculares en las que actúa, desencadenando cambios estructurales y funcionales que modifican los procesos bioquímicos y fisiológicos del organismo.²

Efecto o respuesta: es la expresión de los cambios estructurales y funcionales que genera un fármaco en su sitio de acción, que se manifiestan de manera macromolecular y que pueden ser observados y cuantificados, sean estos químicos y/o fisiológicos.²

Tabla 9.1
Efectos de los fármacos

Terapéuticos	Colaterales
<ul style="list-style-type: none">• Modifican el curso normal de la enfermedad.• Restablecer la función normal del organismo.	<ul style="list-style-type: none">• Efectos producidos por el fármaco, que no favorecen o empeoran el curso de la enfermedad• Aparición indeseable durante la aplicación del medicamento

Órgano blanco: también conocido como “célula diana”, es la célula o componente orgánico que tiene los receptores específicos para el fármaco en sus componentes estructurales, y que permiten que se generen los cambios físico-químicos para desencadenar el efecto del fármaco.²

Acción de los fármacos

La acción de los fármacos puede clasificarse dependiendo el sitio donde se manifiesten sus efectos en el organismo, ya sea local o sistémica. Así mismo, la acción de éste puede clasificarse dependiendo si las modificaciones estructurales o químicas son de carácter reversible o irreversible.⁴

Acción local

Se refiere a la acción del fármaco que tiene lugar en el sitio de aplicación directa sin que ingrese a la circulación sistémica.⁴

Acción sistémica

Para que el fármaco pueda alcanzar su célula diana debe ser primeramente absorbido hacia la circulación sistémica. Cabe mencionar que al viajar un fármaco por el torrente sanguíneo, cualquier célula que presente receptores con los cuales pueda interactuar el fármaco, pueden ser susceptibles de sus efectos y generar efectos colaterales.⁴

Reversible

Un fármaco cuya acción es reversible, se refiere a todo aquel cuyo efecto depende de la presencia continua del fármaco en el sitio de acción, ya que al inactivarse o eliminarse, las moléculas con las que interactuaba retoman sus funciones o estructuras originales. Así mismo, las células que fueron afectadas por su acción regresarán a su estado funcional normal.⁴

Irreversible

Los fármacos tienen una unión muy fuerte con el receptor, lo que evita que se separen y perpetúa la acción del fármaco. Algo importante con respecto a esta unión es que al ocuparse todos los receptores, el efecto será el mismo aunque se aumente la dosis.⁴

Estructura de los fármacos

La acción de los fármacos resulta de un fenómeno de interacción química y estructural con componentes moleculares específicos. Esta interacción está determinada por la estructura del medicamento y sus propiedades fisicoquímicas; de esta manera, la acción se puede clasificar de acuerdo a si la estructura del fármaco es específica o inespecífica.

Los fármacos estructuralmente específicos son aquellos que interactúan de manera selectiva con un receptor; en cambio, los fármacos estructuralmente inespecíficos ejercen su acción debido a sus propiedades fisicoquímicas, que modifican las propiedades de las membranas celulares y generan un “caos” en sus funciones (acción caotropa).⁴

Tabla 9.2
Estructura de los fármacos

Fármacos estructuralmente específicos	Fármacos estructuralmente inespecíficos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ejerce su acción a dosis bajas 2. Su estructura es de carácter común, relacionándose con su acción biológica. 3. La modificación en su estructura puede producir compuestos con actividad semejante o antagónica 4. Menos efectos colaterales 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ejerce su acción a dosis altas 2. Tienen estructuras químicamente diferentes con efectos biológicos similares 3. La modificación en su estructura no genera grandes cambios en su acción

Valor de la farmacodinamia frente a la farmacocinética y farmacometría

Farmacocinética

Rama de la farmacología encargada de estudiar los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, con lo cual se tiene el conocimiento de los cambios que sufre un fármaco al pasar a través del cuerpo.

Farmacometría

Rama de la farmacología encargada de analizar y cuantificar los efectos de un fármaco de una manera experimental, *in vivo* o *in vitro*, para poder estudiar los efectos de los fármacos a distintas dosis.

Como rama de estudio individual, la farmacodinamia genera los conocimientos necesarios para comprender la acción de un fármaco en el organismo o estructura en la que actúa. Sin embargo, para entender ampliamente el comportamiento de un fármaco en el organismo, no es suficiente conocer su acción específica, sino complementar esta información con los que se adquieren a partir de la farmacocinética y la farmacometría. Estas ramas de la farmacología ayudan a entender realmente como interactúa el fármaco, desde el momento de su aplicación hasta su eliminación,

y cómo sus efectos se ven modificados por las diversas dosis del mismo.^{1, 4}

Receptores fisiológicos

Cuando un fármaco es administrado, absorbido y distribuido por la circulación, se espera que tenga un efecto específico. ¿Cómo le hace el fármaco para realizar el efecto esperado en las células que deseamos? Durante el paso por la circulación sistémica, el fármaco se encuentra en contacto continuo con miles de células y sin embargo no interactuará con ellas, ya que sólo lo hará con aquellas que presenten los receptores específicos. Este receptor es una proteína expresada en la membrana de la célula diana que tiene afinidad por algunas moléculas y, al entrar en contacto con éstas, provoca cambios fisicoquímicos en el receptor lo que desencadena una secuencia de eventos dentro de la célula que modifican su fisiología. Se conocen muchos receptores y muchas más moléculas que pueden interactuar con ellos.¹

Receptores de enzimas o catalíticos

Son receptores conformados por cadenas proteínicas que cuentan con un segmento transmembranal, que tiene la capacidad de fosforilar ciertos aminoácidos incluidos en la misma cadena y con esto producir una cascada de señalización. La unión con el receptor detona la función fosforilativa, que termina realizando un cambio estructural del receptor y con ello activa diversas funciones del mismo. La insulina es un ejemplo de ligando que activa a uno de estos receptores.¹

¿Receptores acoplados a canales iónicos (ionotrópicos)?

Son receptores formados de proteínas que forman canales transmembranales, los cuales dejan expuestas subunidades en la superficie de la membrana, que al ser activados por el ligando específico sufren un cambio conformacional que crea un poro en la membrana, el cual es un canal para el paso de iones o moléculas cuyo

tamaño permita atravesar por dicho canal siguiendo un gradiente de concentración.¹

Acoplados a proteínas G (metabotrópicos)

Es una familia de receptores transmembrales, conformada por siete regiones que atraviesan la membrana en todo su espesor, iniciando en un segmento N que se encuentra fuera de la membrana, y un segmento C en su otro extremo en el espacio intracelular que se encuentra adherido a una proteína G (imagen 9.1). El segmento N hace la función de receptor, uniéndose a moléculas con estructuras específicas, con lo que activa una secuencia de eventos que modifican la estructura del receptor y activan la proteína G en el extremo C terminal, con la consecuente señalización secundaria intracelular.¹

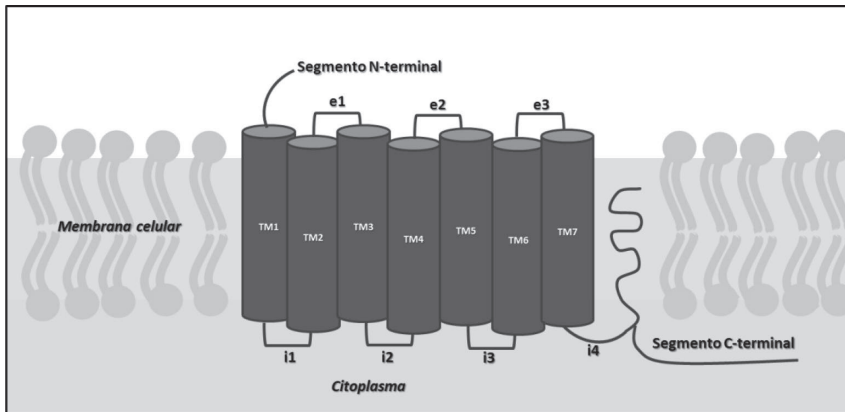


Figura 9.1 Estructura molecular del receptor de proteína G.

Factores de transcripción

Son receptores ubicados fuera o dentro del núcleo de la célula que funcionan como promotores para la transcripción de ARN, son activados al unirse a moléculas específicas que catalizan su unión al ADN. Este tipo de receptores intracelulares tienen la finalidad de comenzar la producción de proteínas a través de la producción de ARN, con lo cual modifica la fisiología celular. Las moléculas

que realizan esta activación son altamente específicas para estos receptores y para las células que los expresan.¹

Agonista, antagonista y agonistas inversos

De acuerdo a los modelos establecidos para explicar las funciones de los fármacos en un marco general, podemos clasificarlos en:

Agonista

Es aquella sustancia que tiene la capacidad de acoplarse a un receptor y cuya estructura tridimensional activa la función del mismo y las vías de señalización químicas intracelulares.¹

Antagonista competitivo

Es aquella sustancia que tiene una afinidad por receptores específicos, pero carece de actividad; es decir, su estructura molecular concuerda con el receptor pero no produce una respuesta bioquímica intrínseca. Estos fármacos se pueden acoplar a receptores activados o inactivados sin cambiar su estado, pero al unirse fuertemente a él evitan la unión de las sustancias activadoras una vez que la estructura proteica vuelva a su estado de inactivación y evita de nuevo su activación. Se les conoce como antagonistas competitivos ya que por sus propiedades estructurales evitan la unión de los agonistas con el receptor a favor del que se presente en mayor concentración.^{2, 4}

Agonistas inversos

Son moléculas que tienen mayor afinidad por la forma inactiva del receptor, evitando su unión con las proteínas transductoras intracelulares, lo que termina por disminuir las señales químicas intracelulares. Para entender mejor a este tipo de agonistas, tomemos en cuenta los dos estados en los que se puede encontrar un receptor. Hablamos de un receptor activo cuando éste se encuentra unido a proteínas intracelulares que tienen potencial intrínseco para la señalización bioquímica celular, mientras que la fase

inactiva del mismo se designa cuando dicho receptor carece de estas proteínas por lo que no tiene actividad intrínseca. Cuando el receptor es ocupado por este tipo de agonistas no es posible el cambio a la forma activa del receptor, por lo que las vías de señalización intracelular no se activarán con la presencia de los agonistas puros, que ocupan la presencia de la forma activa del receptor.^{2,4}

Efecto de la activación de los receptores

Como hemos observado anteriormente, la unión del ligando o fármaco con el receptor genera cambios conformacionales del mismo que activa diversos procesos bioquímicos dentro de las células. De acuerdo con esto, se pueden encontrar los siguientes procesos:

- Activación o inhibición de enzimas que utilizan el ATP para la creación de sustratos como el AMP cíclico o GMP cíclico. Esta transformación repercute en la función celular, activando diversas vías para la secreción, síntesis, liberación de diversas moléculas, etcétera.
- La apertura de canales iónicos que genera cambios en la concentración de los mismos iones, y por ende de los potenciales de acción, que pueden ser activados o llevados a estados de estabilidad e inactivación.
- El aumento de la concentración de calcio intracelular, ya sea para activar vías dependientes de calcio o activar funciones celulares como la contracción del músculo esquelético.
- Activación de la transcripción de genes, lo que aumenta la producción de moléculas proteicas con potenciales enzimáticos, de receptor, canales iónicos, etcétera.^{1,4}

Regulación de los receptores

Podemos encontrar los receptores en un constante cambio en relación al número que se expresa en las células, esto está regulado por diversos factores tanto fisiológicos como patológicos. De manera normal, los receptores se encuentran en constante recambio, dependiendo de la velocidad con la que se crean y eliminan en relación a las necesidades de la célula. Se entiende, entonces, que

la constante activación de los receptores disminuye la producción y expresión de estos para mantener una constante de activación a la baja; en caso contrario, la baja activación de estos receptores causa un aumento en la expresión celular de los mismos, para mantener una mayor respuesta a favor de una menor concentración de agonistas; si la estimulación persiste a la baja, el aumento de los receptores produce un estado de hipersensibilidad en la célula.^{1,2,4}

Otra manera en la que se regula la actividad de los receptores es mediante la desensibilización del mismo. Este proceso protege la célula de la activación persistente del receptor y los procesos que desencadena. Cuando se desarrolla de manera rápida se le conoce como tolerancia aguda o taquifilaxia, esto se logra cuando al interactuar con el agonista, el receptor genera un cambio estructural que lo inactiva hasta que el agonista sea eliminado del receptor. Cuando la desensibilización es de forma lenta, se le conoce como tolerancia crónica y está mediada por diversos mecanismos, entre los que tenemos la internalización del receptor, la unión irreversible con el agonista, la destrucción del receptor activado o la disminución de la transcripción del gen responsable de la producción del receptor.^{1,2,4}

Bibliografía

1. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
2. Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
3. Anthony Weil, P. (2010). *Harper, bioquímica ilustrada* (28ª edición). México: McGraw-Hill, Lange.
4. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición). México: Textos Universitarios.

Farmacología molecular

*José Luis Rojas Aréchiga
Óscar Axel Guerrero Camacho
Alan Yasser Cárdenas Molina*

La farmacología molecular es una rama de la farmacología que se encarga del estudio de la relación que existe entre la estructura química de agentes bioactivos y el mecanismo molecular del efecto farmacodinámico de éstos en las células de un organismo. Esto ha resultado de gran utilidad ya que ha permitido predecir posibles efectos de otros medicamentos con estructuras y funciones similares, teniendo un mejor control sobre el uso de drogas y hacer posible la modificación de las mismas, por ende: mejores resultados clínicos con menores efectos adversos. Este conocimiento ha dado lugar a identificar en diversas células específicas (a las que los fármacos van dirigidos), sitios de acción a los cuales el fármaco se une creando un complejo fármaco-receptor, desencadenando una serie de modificaciones bioquímicas que ocasionan una modificación de la actividad célula, ya sea aumentándola o disminuyéndola, es decir no origina nuevas funciones.¹

Interacción fármaco-receptor

Los receptores farmacológicos son aquellas moléculas con las que el principio activo del medicamento interactúa de manera selectiva, para ocasionar una constante y específica modificación en la función biológica de la célula. La modificación del efecto biológico de

una célula por un agente bioactivo se lleva a cabo por la formación selectiva, reversible o irreversible, de un complejo molecular entre el fármaco y el receptor celular específico para el mismo. Este receptor generalmente es una macromolécula, ya sea una proteína u otro biopolímero.^{1,2}

La correcta y funcional formación del complejo fármaco receptor depende de la estructura molecular de ambos elementos, lo que conlleva a la integración de determinados componentes funcionales o estructurales que definen el farmacóforo, formando un sitio activo. Los componentes estructurales farmacofóricos dan al agente activo su capacidad para activar un determinado receptor induciendo el efecto biológico específico del medicamento, mientras que los componentes estructurales que integran el sitio activo definen las propiedades fisicoquímicas que los elementos farmacofóricos requieren.¹

Aunque gran parte de la asociación fármaco-receptor genera una respuesta biológica determinada, existen otras asociaciones que no generan respuesta alguna de la célula, ya que la molécula celular no se ve alterada por el principio activo del medicamento de tal forma que pueda afectar la actividad biológica de la célula. Estos sitios se conocen como sitios de pérdida o sitios de fijación inespecíficos.¹

La interacción fármaco-receptor es de naturaleza dinámica, comporta una adaptación mutua del complejo referente a la estructuración molecular y distribución de cargas de ambos elementos moleculares. Se lleva a cabo gracias a la formación de distintos tipo de enlaces. La fuerza de estos enlaces determinará la reversibilidad de la unión fármaco-receptor. Por ejemplo, cuando la formación del complejo fármaco-receptor es covalente, en la mayoría de los casos el efecto farmacológico se ve prolongado.^{1,2}

Naturaleza de los receptores

Los receptores farmacológicos son estructuras macromoleculares que pueden ser encontrados en diversos lugares de la célula de un organismo, como son: en la membrana plasmática, citosol y membranas de organelas.³

Las proteínas celulares integran la principal clase de macromoléculas que cumplen la función de receptor con el fármaco, formando el complejo fármaco-receptor. Se pueden clasificar generalmente en cuatro grupos.¹

1. *Canales iónicos*: es una proteína transmembranal estructurada por diversas unidades, formando un conducto que permite el paso de diversos iones. Funcionan con base en un gradiente electroquímico y de concentración, transportando iones específicos como lo son K^+ , Na^+ , Ca^+ . Estos canales se pueden encontrar: abiertos o activos, cerrado o inactivo sin poder ser activado, o cerrado en estado de reposo con la posibilidad de ser activado (imagen 10.1). Pueden ser receptor-dependientes, siendo activados por un ligando endógeno en un sitio específico del canal que cumple el papel del receptor del ligando, o voltaje-dependientes, es decir, activados previamente por despolarización.^{1, 5}

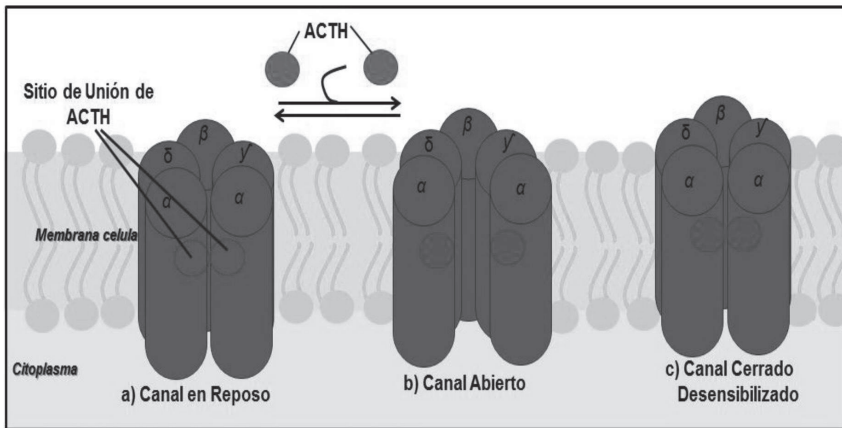


Imagen 10.1. Estructura de canal iónico. Receptor nicotínico.

2. *Enzimas*: son la diana farmacológica de diversos medicamentos (imagen 10.2), los cuales inhiben determinadas reacciones enzimáticas ocasionando una acumulación de sustratos o reducción de algunos metabolitos. Estos efectos pueden ser reversibles y a su vez competitivos o no competitivos (acorde a su entrada en el proceso de reacción enzima-sustrato), o así como efectos no reversibles.^{1, 4}

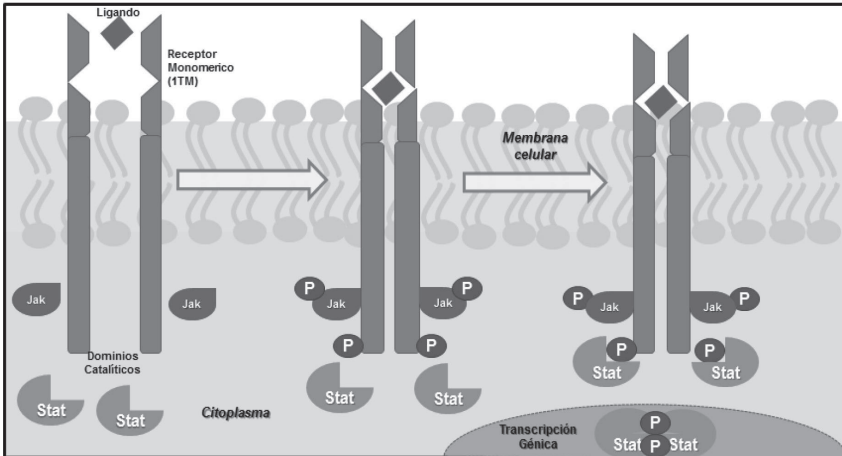


Imagen 10.2. Estructura de receptor con actividad tirosina cinasa RTK.

3. *Transportadores*: permiten el paso de moléculas orgánicas pequeñas así como el movimiento de iones (imagen 10.3). Los transportadores solo son capaces de fijar pocas moléculas a la vez. Las proteínas transportadoras tienen sitios de reconocimiento con los cuales el ligando endógeno se combina. Esta unión causa una modificación estructural del transportador permitiendo transportar moléculas a través de este¹.

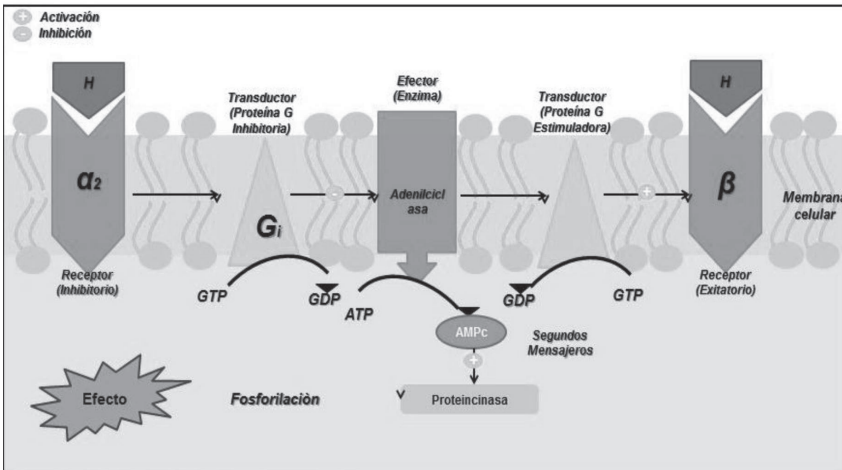


Imagen 10.3. Receptor de tipo transportador.

4. *Receptores fisiológicos*: actúan por mecanismos catalíticos, lo cual los hace buenas dianas farmacológicas ya que amplifican señales bioquímicas. Su función es fijar el ligando adecuado y distribuir su señal reguladora al interior de la célula, mediante el sistema receptor-efector o vía de transducción de señales que está integrada por un receptor, transductor y un efector. Se conoce la existencia de dos dominios en el receptor de los cuales uno es efector y el otro de unión para el ligando. La vía de traducción de señales es por donde se propaga la señal reguladora del ligando al interior de la célula. Un claro ejemplo es el de los receptores acoplados a proteínas G, así como la consecuente activación de segundos mensajeros, como se aprecia en el sistema adenilciclasa sensible a hormonas (imagen 10.4).¹

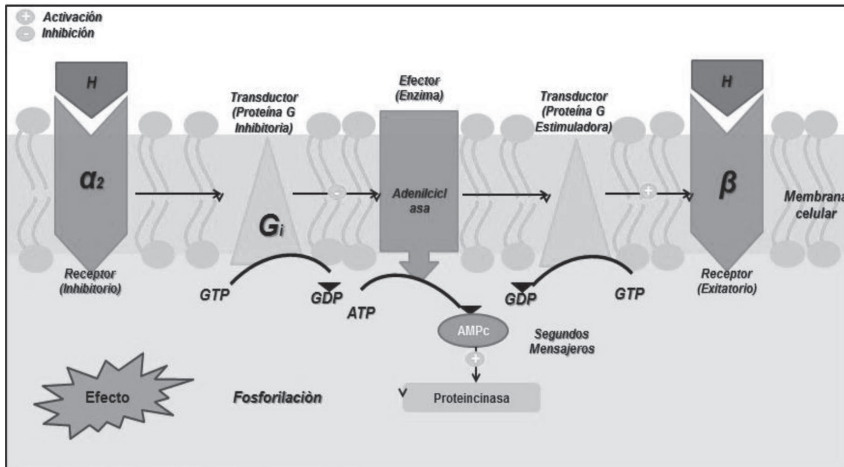


Imagen 10.4. Receptor transductor. Segundos mensajeros.

Familias de receptores

Dependiendo del mecanismo de transducción y la estructura que posea el receptor se reconocen cuatro tipos diferentes de familias de receptores fisiológicos.¹

Receptores acoplados a proteína G

Se encuentran en la membrana celular. Regulan distintas moléculas efectoras por medio de proteínas G, un grupo de proteínas con función transdutora y con la cualidad de fijar e hidrolizar al guanosintrifosfato. Se le conocen también como “receptores metabotrópicos” o “metabotropos” (imagen 10.5). Este tipo de receptores son capaces de regular respuestas al interactuar con distintas moléculas de señalización como glicoproteínas, neuro péptidos, hormonas, etcétera.^{1, 5}

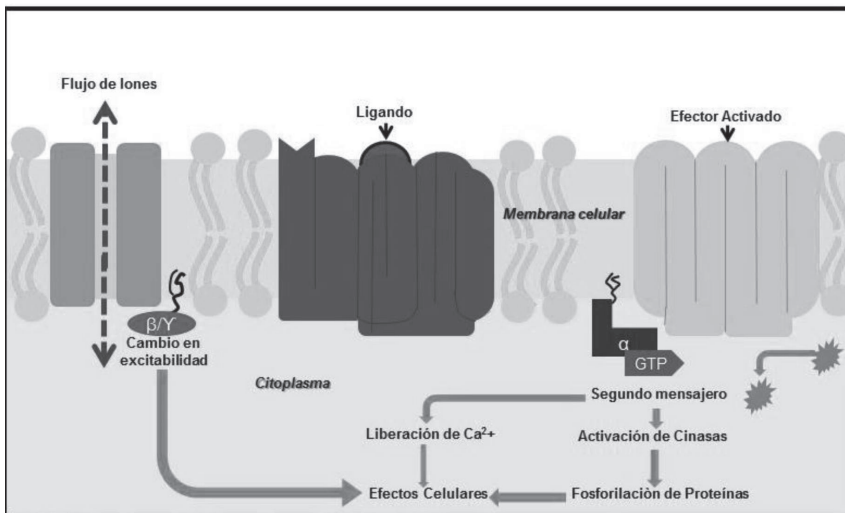


Imagen 10.5. Estructura de receptores metabotrópicos.

Gran parte de este tipo de receptores poseen una estructura muy parecida, que la integran en una cadena polipeptídica con siete segmentos α -hélice transmembranales unidos por tres asas polipeptídicas intracelulares. El sitio de acoplamiento a la proteína G, formada por un asa larga estructurada por aminoácidos hidrófilos entre las hélices 5 y 6. De igual forma se integran tres asas extracelulares así como una cuarta asa citoplasmática que puede ser formada a la unión de un segmento C-terminal a la cadena de aminoácidos o un segmento N-terminal extracelular (imagen 10.6).^{1, 5}

El tamaño de las asas que se encuentran fuera de la célula es muy variado entre los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), siendo sólo e1 la de tamaño más estable, mientras que las asas e2 y e3 poseen un tamaño diverso.⁵

Este tipo de receptor tiene siete dominios transmembranales (TM), diferentes en su estructura intra o extracelular, que poseen entre 20 y 27 aminoácidos.⁵

Al ser activados por un agente bioactivo adecuado, los RAPG son capaces de activar y reconocer más de una proteína G, interactuando solo con un subtipo determinado de los presentados en una célula¹.

Cabe resaltar que para que se lleve a cabo una acción específica sobre una vía de señalización intracelular por la unión a una proteína G, es necesaria una estructura determinada de las asas intracelulares así como de la región C-terminal de los RAPG.^{1,5}

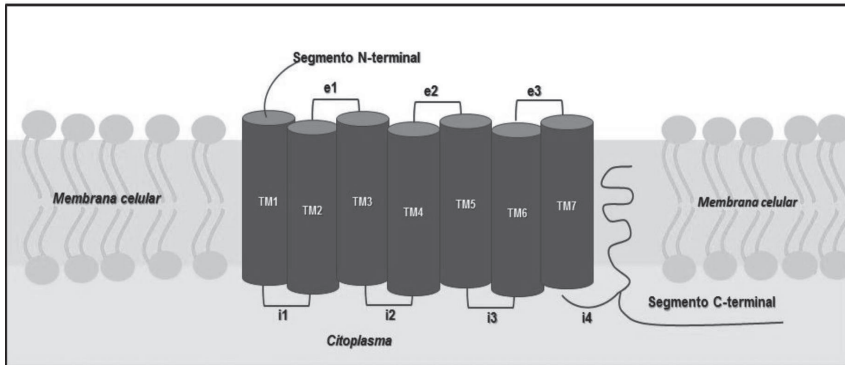


Imagen 10.6. Estructura de receptor acoplado a proteína G.

El efecto provocado por el acople a proteínas G depende del agente bioactivo, así como del receptor con el que se llevará a cabo la interacción de éstos.¹

Se conoce la existencia de una familia de proteínas G dentro de la cual se encuentran: receptores adrenérgicos α y β , colinérgicos, muscarínicos, purinérgicos, receptor GABA, receptores de opioides, etc. Esta familia de proteínas G al verse estimulada por receptores metabotropos cambia señales de ligandos que regulan la inhibición o activación de proteínas efectoras, pudiendo ser proteínas de transporte, canales iónicos y enzimas.¹

El efecto de la proteína G es dependiente del ligando y receptor con el que interactúan. Existe cierta carencia de selectividad de estos receptores, ya que son capaces de activar diversos tipos de proteína G.⁵

Debido a la estimulación o inhibición de las proteínas G sobre determinadas enzimas y la similitud y función de sus subunidades α , puede ser clasificada en tres familias:^{5,6}

Proteínas G_q

Activan la fosfolipasa C- β , hidrolizando el enlace éster del fosfatidilinositol 1-2,5 bifosfato (PIP₂), lo cual da origen a segundos mensajeros: el diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃), el cual se une a su receptor en el retículo endoplasmico liberando Ca²⁺ al citoplasma, siendo considerado como un segundo mensajero, ya que está involucrado en la activación de algunas enzimas como la calmodulina. El DAG y el Ca²⁺ en conjunto activan otras cinasas como la protein cinasa dependiente de Ca²⁺ (PKC), la cual fosforila a otros canales, receptores y enzimas.⁶

Proteínas G_s

Considerada como estimuladora gracias a su efecto sobre la actividad de la adenilato ciclasa, catalizando la desfosforilización. De ATP a AMP cíclico el cual se une a la regiones reguladoras de la proteína cinasa A (PKA), llamada también como cinasa dependiente de AMP cíclico (AMPC) lo que libera a las subunidades catalíticas de la PKA que fosforilan a determinados sustratos.⁶

Proteínas G_i

Esta clase de proteína posee un efecto inhibitor sobre la adenilato ciclasa y la cascada de AMPC derivada de esta agregando una disminución de la entrada de Ca²⁺. Las subunidades B_{yi} se unen causando la apertura de canales de K⁺ y la salida del mismo estabilizando la polarización de membrana celular disminuyendo la posibilidad de despolarización.⁶

Receptores que regulan la transcripción de genes (factores de transcripción)

Estos receptores se pueden encontrar en el citosol o núcleo celular, y actúan mediante la regulación de la transcripción de genes. Para que el principio activo del medicamento forme el complejo fármaco-receptor y se desencadene la respuesta biológica esperada, es necesario que el fármaco penetre primeramente la membrana celular e ingrese al interior de la célula.¹

En estos receptores se puede diferenciar dos regiones: una a la que se unirá el ligando y otra región a la que se unirá el receptor con secuencias específicas de ADN. Al formarse el complejo fármaco-receptor se lleva a cabo una modificación del receptor, lo que causa que pueda haber una asociación al DNA cromosomal, llevándose a cabo finalmente una modificación en la síntesis de proteínas de dichos genes.¹

Un claro ejemplo de este tipo de receptores son los ligados a cinasas (imagen 10.7), siendo los principales aquellos con actividad tirosin cinasa (RTK) (imagen 10.2) que agrupan receptores tipo Toll así como receptores de diversos factores de crecimiento, receptor serina/treonina cinasas, receptores de citosinas, y receptores ligados a guanilato ciclasa. Estos receptores son autoforforilados al ser activados.⁵

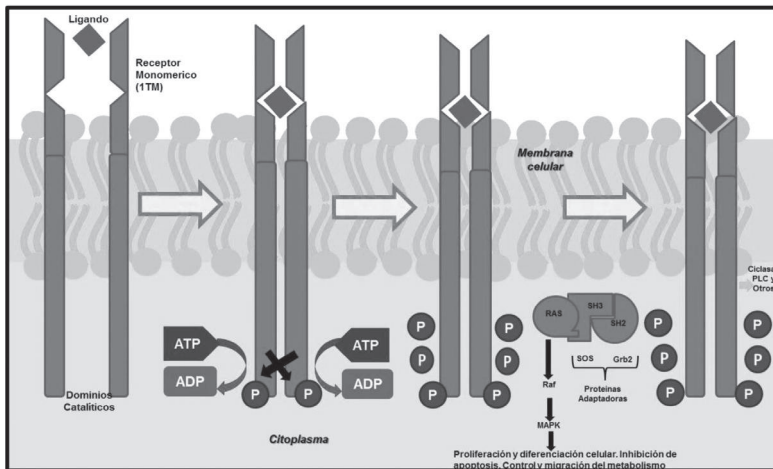


Imagen 10.7. Estructura de receptor con actividad cinasa.

Receptores acoplados a canales iónicos (inotrópicos)

Se encuentran formados por un canal iónico y se ubican en la membrana celular (imagen 10.8). Los mediadores fisiológicos que desencadenan efectos biológicos en cuestión de milisegundos actúan mediante este tipo de receptores. Al unirse el ligando al receptor se ocasiona cambios en el potencial transmembranal, generando una despolarización o repolarización, permitiendo la apertura o cierre de este canal. A este tipo de receptores se integran los siguientes:^{1, 5}

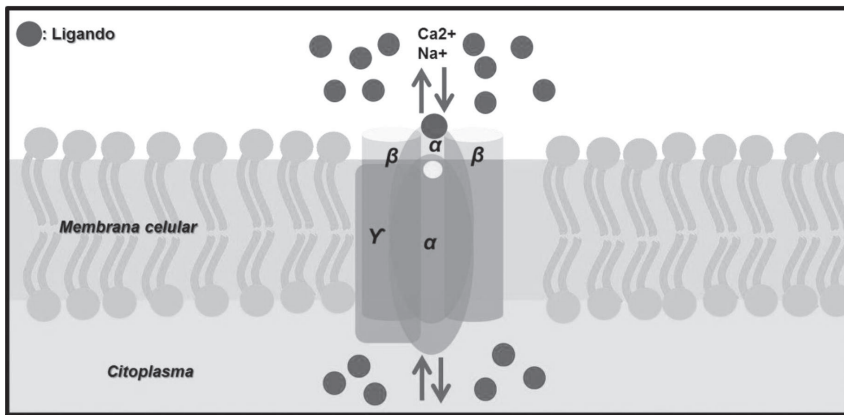


Imagen. 10.8. Estructura de receptor acoplado a canales iónicos

El receptor 5-HT₃ es sensible a la 5-hidroxitriptamina. Su estimulación permite la activación de canales y da origen a una despolarización. Tiene una especificidad para los iones Na^{+} y K^{+} .^{1, 5}

El receptor GABA_A y glicina, regulan el potencial eléctrico de la célula a la activación de canales excitadores disminuyendo la despolarización espontánea.⁵

Los receptores GABA abren el canal iónico permitiendo, a su vez, el paso de iones de Cl^{-} , ocasionando un efecto inhibitor del potencial eléctrico celular. El receptor glicina está estructurado por cinco subunidades que forman en el centro de éstas un canal integrado por tres subunidades: glicoproteínas α , β y la gefirina.^{1, 5}

Existen cuatro tipos diferentes de receptores glutamato/aspartato de los cuales tres integran canales iónicos al complejo molecular del receptor, a saber: n-metil-d-aspartato (NMDA), ácido

α -amino-3hidroxi-5metil-a-isoxiazolpropionico (AMPA) y kainato. El AMPA no diferencia entre Na^+ y K^+ , pero si diferencia el Ca^{++} . Los receptores de kainato frecuentemente se asocian con receptores AMPA. El receptor NMDA regula los potenciales postsináptica excitadores lentos. El canal de este receptor da paso a Na^+ , K^+ y Ca^{++} .⁵

Receptor con actividad enzimática

Se localiza en la membrana celular y está formado por dos elementos: una región a la que el ligando se fija y otro dominio efector que posee la actividad enzimática propia. La unión del ligado al dominio de fijación extracelular causa los cambios necesarios para que el dominio intracelular desencadene su efecto específico.^{1,5}

A esta familia pertenecen los receptores con proteínas quinasas que actúan fosforilando proteínas efectoras, ocasionando una modificación de sus propiedades o influyendo en su interacción con otras proteínas. Los ligandos de estos receptores son moléculas peptídicas que forman parte de los factores de crecimiento. De igual forma, en esta familia se integran los receptores con actividad guanilato ciclasa, cuyos ligandos son una serie de hormonas peptídicas como el péptido atrial natriurético.⁵

La respuesta de los receptores con actividad enzimática puede ser tardía o inmediata, y de duración prolongada.^{1,5}

Como se mencionó anteriormente, los receptores farmacológicos pueden encontrarse en la membrana plasmática (canales iónicos, acoplados a proteína G, etc.) pero de igual forma existen receptores intracelulares los cuales encontramos en el núcleo celular o el citoplasma de la célula, es decir receptores intracelulares.^{1,5}

Receptores intracelulares

Este grupo está integrado por proteínas solubles e intracelulares codificadas por una familia de genes, las cuales fungen como receptores lipofílicos, así como de receptores de ácidos grasos y prostaglandinas. Este tipo de receptores está formado por cinco dominios proteicos, A, B, C, D, E (imagen 10.9). En el caso de algunos receptores como los de ácido retinoico (RAR) y los estro-

génicos (ER), poseen un dominio F a cuya función —a pesar de no ser clara— se le atribuyen acciones inhibitorias.^{5,6}

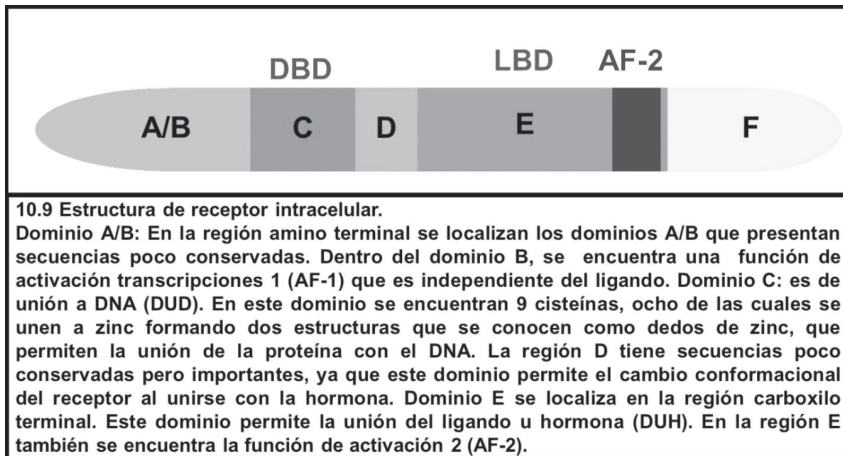


Imagen. 10.9. Estructura de receptor intracelular.

Dentro de esta familia se encuentran distintos tipos de receptores:

- *Receptores intracelulares para sustancias liposolubles.* Diversos ligandos son liposolubles (como los esteroides y las hormonas tiroideas) y pasan a través de la membrana sin necesidad de un canal, los cuales estimulan a la transcripción de genes al interactuar con secuencias específicas de ADN.^{5,6}
- *Receptores huérfanos.* Se encuentran en el núcleo celular y poseen participación en distintas funciones como la regulación del crecimiento, además de ser la diana para diversos medicamentos.^{5,6}
- Receptores de hormonas esteroideas, en los que se incluyen los receptores de mineralocorticoides (MR), de estrógenos (ER, alfa o beta), de andrógenos (AR), de progesterona (pr) y de glucocorticoides (GR).^{5,6}
- Receptores que forman heterómeros con el receptor de ácido 9-Cis-retinoico (RXR), como lo son receptores de hormonas tiroideas, receptor de ácido retinoico (RAR), etcétera.^{5,6}

Los receptores intracelulares en su estado de reposo permanecen unidos a proteínas de choque térmico, que al unirse a un ligando

específico ocasiona una modificación estructural. Los receptores ubicados en el núcleo celular poseen la cualidad de formar homodímeros o heterodímeros con otros receptores.^{5,6}

El mecanismo de acción de receptores nucleares es la interacción del sitio activo con un ligando que promoverá la transcripción al asociarse a elementos de respuesta hormonal (ERH) específicos en genes diana.^{5,6}

A la supresión activa de genes diana por asociación a un ERH en ausencia de un ligando se le conoce como represión activa, y se lleva a cabo gracias a algunos receptores nucleares los cuales forman heterodímeros con receptor retinoide X (RXR) como el de hormonas tiroideas y ácido retinóico. La transrepresión es la inhibición de actividades de otros factores de transcripción de manera ligando-dependiente, sin unión directa ADN, y es causada por varios receptores nucleares.^{5,6}

Bibliografía

1. Morón-Rodríguez, F. (2002) *Farmacología General*. Cuba: Editorial Ciencias Médicas.
2. Fraga, S. (1989) *Química Teórica II: estructura, interacciones y reactividad Vol. II*, España: Editorial CSIC.
3. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
4. Hernández-Herrero, G. (2010). *Tratado de medicina farmacéutica*. México: Editorial Médica Panamericana.
5. Curiel Beltrán A. et al. (2012). Receptores de superficie celular. Centro universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara México. Recuperado de: http://www.cucs.udg.mx/fisiologia/files/File/BOLETINES_LAB_CIENCIAS_FISIOLOGICAS/Lab_CF_Boletin_1.pdf. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
6. Mendoza-Patiño, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.

Farmacometría

*Karla Verónica Barrios Pérez
Sergio Alberto Viruete Cisneros
Francis Uriel Corona Anguiano*

Introducción

Definición

La farmacometría es la ciencia que se encarga de caracterizar, relacionar, comprender y predecir el comportamiento farmacocinético, farmacodinámico o la dosis-exposición-respuesta del uso de los fármacos en individuos, mediante la aplicación e innovador desarrollo de métodos matemáticos y estadísticos con representaciones gráficas basadas en modelos farmacológicos, farmacodinámicos y del conocimiento fisiológico y fisiopatológico de la enfermedad para el análisis cualitativo y cuantitativo, según sea el caso, de las interacciones que surgen entre ambos —fármacos y pacientes— y así poder describir los efectos deseados, no deseados, las dosis más adecuadas o convenientes, el ambiente o características del fármaco más efectivas según las peculiaridades individuales de cada paciente hasta poder realizar inferencias de su acción a partir de su administración.^{1,2}

Hoy en día el papel de la farmacometría resalta en el desarrollo de fármacos y, por ende, mejora las posibilidades de la farmacoterapia racional.^{1,2}

Historia

La farmacometría inicia con la farmacocinética. Ambos términos fueron adoptando definiciones cada vez más exactas. La primera aparición del término farmacometría fue en 1982, proyectándose como una disciplina emergente definida como “el diseño, modelamiento y análisis de experimentos, incluyendo complejos sistemas dinámicos en el marco de la farmacocinética y biofarmacéutica”. Progresivamente se fueron adaptando los modelos de diseño y generación de hipótesis buscando aplicarse en métodos gráficos representativos que pasaron a ser impulsores en el progreso de la farmacoterapia.¹

Aplicación

La farmacometría es aplicable con gran utilidad desde la fase preclínica de un fármaco (generación de datos que irán caracterizándolo y permitiendo mejorarlo), la revisión de normativas enfatizándose cifras de seguridad y efectividad, hasta la fase de comercialización y post comercialización con análisis continuos de su comportamiento farmacocinético- farmacodinámico y el paciente.³

Dentro de las variables aplicadas o generadas por esta ciencia están las moléculas, biomarcadores o sustitutos posibilitadores de regímenes de dosificación, y selección del ensayo más apto a desarrollar con el mejor pronóstico y más objetiva evaluación del riesgo beneficio de lo experimentado.³

Tabla 11.1
Impactos de la farmacometría en la actualidad³

Desarrollo de fármacos ³	Desarrollo de la farmacoterapia ³
1. Estima la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco en relación al modelo de la enfermedad. ³	1. Personaliza el tratamiento farmacológico del paciente con los mayores beneficios y menores riesgos. ³
2. Permite comprender las variabilidades del fármaco, de los pacientes y el impacto mutuo de las diferencias. ³	

Relación dosis-efecto

La relación existente entre la dosis-respuesta (también entendida como farmacocinética/farmacodinámica) nos muestra los efectos ocasionados en los individuos, dependientes de factores como la dosis y el tiempo de exposición, siendo evaluados comparativamente de manera gradual según la variabilidad de estos factores hasta lograr niveles y escenarios propicios para la conveniencia clínica mediante dosis “seguras” y delimitación de la dosis “peligrosa”.²

La representación gráfica de esta relación entre dosis-respuesta caracteriza de forma individual a cada fármaco, mostrando un panorama general de los efectos esperados, denominada curva dosis-respuesta.²

El concepto de dosis hace referencia a la cantidad del fármaco que se administra para producir un efecto determinado y el intervalo al cual debe administrarse para obtener y mantener una respuesta estable, de la magnitud requerida y por el tiempo deseado.²

Durante las fases preclínicas se determinan instrucciones de uso y de dosificación establecidas a través de resultados obtenidos en la experimentación con el fármaco y sus efectos dependientes de la dosis en determinado caso.²

El análisis de la exposición-respuesta de un fármaco nos proporciona múltiples datos, entendiéndose primeramente que existirán cantidades del fármaco que produzcan concentraciones sub-terapéuticas (no van a producir efecto), concentraciones terapéuticas (producen el efecto farmacológico deseado) o supra-terapéuticas (pueden producir efectos tóxicos).^{4,5}

El objetivo de cualquier régimen terapéutico es mantener una concentración plasmática del fármaco lo más estable posible, con efectos terapéuticos deseados y cuyas oscilaciones se mantengan fuera de concentraciones subterapéuticas y supratrapéuticas, manteniendo su eficacia sin presentar efectos tóxicos.^{4,5}

Curvas-dosis efecto

Se pueden definir como la presentación gráfica de los resultados obtenidos a partir de la dosificación de un fármaco en un organismo, donde las respuestas pueden ser de dos tipos:^{4,5}

- *Cuantitativas o graduales*: fenómenos continuos, van de mínimo a máximo en función de dos variables, una independiente y otra dependiente de ésta, sometiéndose en un mismo bioensayo a diferentes concentraciones del fármaco en función de la dosis (variable independiente) y su farmacocinética, y por tanto a respuestas diversas (variable dependiente).^{4,5}
- *Cualitativas o cuantales*: se rigen por la ley del “todo o nada”, son o no son y en ellas el incremento o disminución de la variable independiente no afectará continuamente a la variable dependiente siempre y cuando se encuentre dentro del mínimo nivel necesario terapéutico.^{4,5}

Efectos máximos y mínimos de un fármaco

La importancia de la farmacometría para caracterizar a los fármacos y con ello aclarar su uso y limitaciones dentro del ámbito terapéutico hace necesario conocer conceptos como dosis efectiva a 50%, dosis tóxica 50%, dosis letal a 50%, sus acciones agonistas (total o parcial), antagonista (competitivo o no competitivo), la potencia y eficacia.^{4,5} Donde la referencia a 50% nos indica que sucede en 50% de la población.

El efecto de un fármaco podría decirse que son los cambios clínicos producidos por la acción farmacológica, entendida como la modificación de moléculas producida por la interacción del fármaco y su receptor.^{4,5}

La potencia de un fármaco relaciona la cantidad o dosis administrada y la acción que produce. De esta forma, diríamos que un fármaco es tanto más potente que otro cuanto menor sea la dosis administrada en comparación con el segundo para conseguir la misma acción, es decir: es más potente aquel que requiera la menor dosis para un mismo efecto deseado. Analizado por la farmacometría, se le ubica en el eje de la abscisas.^{3,4,5}

La eficacia de un fármaco se mide a través del efecto máximo que es capaz de alcanzar en un organismo, sin llegar a tener relación proporcional a la dosis administrada; es decir: una vez que se logró un efecto máximo, el incremento del fármaco y su concentración no aumentará su efectividad, por lo tanto entre ma-

yor efecto máximo en relación a lo deseado logre un fármaco será considerado más efectivo.^{4,5}

La obtención de estos datos a través de la farmacometría nos permite entender que el efecto máximo depende principalmente del número de receptores que existan en la membrana, y de los mecanismos de amplificación que existan en el citoplasma, limitando la dosis específica del fármaco con utilidad terapéutica evitando que se sobrepasen dosis que por el contrario podrían producir efectos tóxicos o incluso letales.^{4,5}

En contraparte, la dosis mínima es la menor cantidad de fármaco que produce el efecto terapéutico, pudiendo reflejarse como el punto que se logra cuando comienzan los efectos del fármaco que pueden o no detenerse ahí según el deseo clínico.⁴

Criterios para la elaboración de curvas graduales y cuantales

La representación gráfica de los efectos producidos por un fármaco en un organismo —como se mencionó— puede ser de dos tipos: graduales y cuantales, debiendo existir especificaciones para cada una de ellas en su elaboración y así fácil comprensión.^{4,5}

Curva de dosis respuesta, cuantal

Las curvas cuantales estudian los efectos de todo o nada, donde a partir de una dosis umbral se producirá un efecto siempre de la misma magnitud sin relación al tamaño de la dosis, evaluándose en un grupo de poblaciones como efecto presente o ausente. Se demuestra así que las unidades estimuladas en el organismo responden con su máxima capacidad con el sólo estímulo o simplemente no responden. Los resultados se expresan como porcentajes de la población.^{4,5}

El objetivo de las curvas cuantales es analizar variables cualitativas que se presentan bajo la exposición de determinada dosis en relación a la población expuesta.^{4,5}

Curvas de dosis-efecto, graduales

Las curvas graduales analizan variables continuas a las que se les otorgan valores numéricos que varían progresivamente, estudiados por el contrario de las curvas cuantales en individuos únicos o en preparaciones biológicas aisladas para así valorar el incremento progresivo de la dosis y las consecuencias biológicas que esto va produciendo hasta definir el punto de respuesta máxima. Teniendo en cuenta que pueden suministrarse múltiples dosis, incrementando la concentración en el organismo y repercutiendo proporcionalmente en la respuesta biológica del fármaco, la cual puede ser a la que va dirigida el fármaco de forma principal o a aquellas sobre las que repercute de forma secundaria.^{4,5}

Además de comprender el significado de las curvas graduales, es necesario determinar las características como potencia, pendiente (representa el mecanismo de acción), la eficacia máxima y la variación individual.⁶

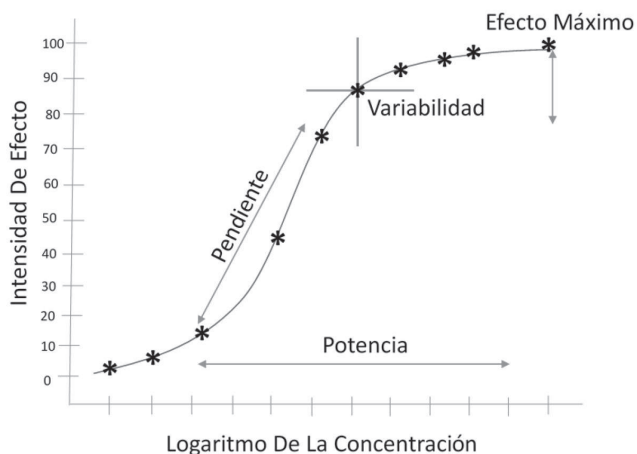


Figura 11.1 Características de las curvas graduales.

Tipos de dosis

El concepto de dosis de forma general es uno y único, sin embargo las cantidades del fármaco según las respuestas que producen, conllevan a asignar a dicha dosis una denominación específica.⁴

Correctamente las dosis se administran en función del peso corporal (mg/kg) y se puede calcular la dosis necesaria para una sola ocasión o para un día, semana, mes, etc., aunque también se puede administrar en función de la superficie corporal (m^2), con esta forma de administración se supone se disminuyen los riesgos de sobredosis.⁴

Se define como dosis terapéutica a aquella cantidad del fármaco administrada que logra la suficiente concentración plasmática, tisular y en el sitio de acción capaz de producir el efecto farmacológico con beneficios para el paciente, la cual puede encontrarse en el límite inferior, superior o en medio de ambas. Las dosis terapéuticas mínima y máxima se definen, entonces, como la cantidad de fármaco mínima o máxima que se requieren para alcanzar una mínima respuesta farmacológica o una máxima respuesta farmacológica, correspondientemente, sin producir efectos tóxicos.⁴

La farmacometría —como hemos resaltado hasta el momento— es un pilar fundamental para el progreso de la farmacoterapia; en su análisis y aplicación es necesario definir el tipo de manejo de dosis, ya sea única o múltiple, para así valorar las consecuencias biológicas de éstas.⁴

Las dosis únicas no representan gran reto en su evaluación dado que son sucesos aislados no continuos con efectos bien limitados; por el contrario, las dosis múltiples aluden a una administración intermitente con incremento paulatino de concentraciones, en ocasiones, cuyo objetivo de mantener la concentración efectiva en todo momento debe considerar parámetros como la concentración mínima efectiva, concentración máxima tolerada, la dosis de impregnación, dosis de mantenimiento e intervalo de dosis.⁴

La dosis de impregnación o saturación es la cantidad de medicamento suficiente para alcanzar una concentración de saturación inicial efectiva, a nivel receptor o sitio de acción, en un tiempo corto que resulta en una cantidad de fármaco superior a la necesaria en sus posteriores administraciones; mientras que dosis subsiguiente o de mantenimiento es aquella cantidad que, administrada a ciertos intervalos, permite mantener la concentración plasmática eficaz entre la ventana terapéutica, es decir el rango de concentración con efectividad terapéutica, delimitada por la concentración mínima efectiva y la máxima tolerada o permitida;

dosis usual es la establecida por la experiencia clínica con base en datos de farmacometría que es administrado usualmente esperando se produzca el efecto terapéutico típico.⁴

Según el estudio de la seguridad de los fármacos siempre es necesario determinar la dosis tóxica, entendida como la cantidad que produce efectos indeseables, desagradables, lesivos, dañinos y que perjudican al paciente debido a un exceso de dosis, sin llegar en primera medida a la muerte; dosis crítica (dosis umbral teratogena), aunque difícil de determinar por la dependencia de su resultado de instrumentos de medición y métodos de detección llegando a salirse de la objetividad, nos indican ya sea de forma gradual o simplemente cuantales si la administración de un fármaco o una dosis específica produce el mayor número de muertes fetales o alteraciones en estos al nacimiento, es decir su efecto teratogénico.⁴ Por dosis subletal se entiende la cantidad demasiado tóxica, pero no lo suficiente para producir la muerte en el sujeto, es decir la concentración más adecuada para detener una intoxicación; y dosis letal, a la cantidad de medicamento que puede llegar a causar la muerte.⁴

Las diversas formas de estudiar de una dosis de medicamento pueden ser tan precisas como las anteriores pero sin una especificidad tan real al momento de interpretar en la clínica, existiendo así puntos medios extraídos de los efectos farmacológicos en poblaciones. Destaca en conocimiento de la dosis efectiva 50 (DE_{50}) y la dosis letal 50 (DL_{50}).⁴ La dosis efectiva 50 (DE_{50}) es la dosis necesaria para producir 50% del efecto máximo en la curva gradual, o expresado en otras palabras, la cantidad de medicamento necesaria para obtener la respuesta deseada en la mitad de la población probada en una curva cuantales, con lo que se estima la efectividad que puede llegar a tener una dosis determinada en la población.⁴

La dosis letal 50 (DL_{50}) es entendida como la requerida para matar a la mitad de la población en la cual se administró dicha dosis; es decir como clínicos inferiríamos que si la dosis terapéutica mínima es 10 y la dosis letal 50 es 11, tenemos un espacio muy pequeño en el cual se ubicaría la dosis terapéutica máxima sin correr riesgos de letalidad en 50 de 100 pacientes dosificados.⁴

Una curva de mortalidad debe ser obligatoriamente cuantales, ya que la muerte es un fenómeno que se rige por la ley del todo o nada; es decir, está muerto o no.⁴

El índice terapéutico (IT) es una medida o el cociente que se emplea para designar el margen de seguridad que tiene un fármaco en relación con su dosis efectiva 50 y su dosis letal 50, obtenida mediante la siguiente operación: $(DL50/DE50)$.⁴

El margen de seguridad (MS) es un indicador que nos permite variar el tamaño de la dosis según los deseos clínicos sin producir la muerte por los incrementos de la dosis y garantizando una respuesta biológica igual o mayor a 50% sin producir efectos tóxicos.⁴

Bibliografía

1. Ette, E. & Williams, P. (2007). *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*. EU: John Wiley & Sons, Inc.
2. Faltin, F., Kenett, R. & Ruggeri, F. (2012). *Statistical Methods in Healthcare*. EU: Publish by John Wiley & Sons, Inc.
3. Kaplan, B., Burckart, G. & Lakkis, F. (2012). *Immunotherapy in Transplantation: Principles and Practice*. EU: Wiley-Blackwell Publishing.
4. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición). México: Textos Universitarios.
5. Mendoza-Patiño, N. (2008) *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana
6. Vázquez, B. et al. (2011). *Farmacología general: principios básicos*. México: Editorial Universidad Nacional Autónoma de México.

Farmacología

*Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez
Francis Uriel Corona Anguiano
Alan Yasser Cárdenas Molina*

Conceptos generales

Dentro de la práctica de la farmacología y la terapéutica pueden existir ciertas reacciones adversas o indeseables que se espera puedan ser provocadas de manera simultánea al efecto principal del fármaco, incluso cuando es administrado de forma adecuada. Tal es el campo de estudio de la farmacología. Con la finalidad de no causar confusión en el análisis de esta rama de la farmacología general, resulta importante aclarar algunos términos:

El efecto principal (deseado) de un medicamento consiste en disminuir o suprimir toda molestia producida por una determinada enfermedad, mediante la modificación de las funciones biológicas.¹

Un efecto tóxico es el resultado perjudicial que causa un medicamento a un determinado individuo o sociedad. Tomando en cuenta que todo fármaco puede producir un efecto tóxico, es imprescindible asumir una actitud de vigilancia y responsabilidad en el momento de la prescripción de medicamentos, así como durante la administración el mismo.²

La sobredosificación hace referencia a la intensidad en la que se producen los efectos farmacológicos debido a una mayor concentración del fármaco a nivel del sitio de acción, particularmente, en el receptor. La *sobredosificación absoluta* se ocasiona cuando la dosis que se administra es superior a los límites de la dosis permitida,

mientras que la *sobredosificación relativa* se debe a un incremento de la biodisponibilidad del principio activo a nivel del receptor pese a que la dosis administrada es la establecida.³

Un evento adverso es cualquier acontecimiento médico desfavorable (que puede ir desde uno o varios signos o síntomas, alteración en las pruebas de laboratorio, o incluso el establecimiento de una enfermedad o síndrome), producido por la administración de un fármaco, el cual está siendo sometido a estudios de investigación clínica, o que es utilizado como tratamiento de la enfermedad del paciente.⁴

El efecto colateral es aquel que resulta de forma consustancial al efecto de la acción farmacológica propia del medicamento pero que es indeseable durante su administración.²

El efecto secundario surge como consecuencia de la acción o efecto principal del medicamento, sin formar parte del mismo. Es difícil distinguir entre un efecto colateral y otro secundario, por lo que la mayoría de las veces su distinción es meramente académica.²

Reacción alérgica: es una reacción inmunológica, producida por el carácter antigénico que adquiere un fármaco o sus metabolitos, independientemente de si son o no proteínas. Este tipo de reacciones pueden ser causadas por cualquier sustancia química; sin embargo, se requiere de un primer contacto sensibilizante (previo) con ese mismo medicamento u otro de estructura similar (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante (nuevo) que induzca la reacción antígeno-anticuerpo.^{2, 4}

La reacción idiosincrásica es la respuesta anormal que tienen algunas personas frente a la administración de un medicamento bajo dosis normales. Dicha reacción se debe, generalmente, a una particular dotación enzimática del individuo, de forma tal que si un organismo determinado presenta o carece de una determinada enzima encargada del metabolismo de un fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico; sin embargo, si la enzima está relacionada con otro aspecto de la biología su afectación inducirá un nuevo efecto, independiente de su acción terapéutica normal.^{2, 4}

El término *reacción adversa a medicamentos* (RAM) se define, según la OMS, como todo aquel efecto nocivo o indeseado que se presente posterior a la administración de un fármaco a las dosis utilizadas normalmente para la profilaxis, diagnóstico o trata-

miento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.^{2, 4, 5, 6, 7} Por lo tanto, esta definición rechaza toda aquella reacción o efecto producido por errores terapéuticos, intoxicaciones intencionales o accidentales, abuso en el consumo de drogas o medicamentos, así como errores en la administración del fármaco o por incumplimiento de las indicaciones terapéuticas.⁶

El índice terapéutico es la relación entre la dosis tóxica media (DT_{50}) y la dosis efectiva terapéutica media (DE_{50}). Dicho índice varía en función del efecto tóxico que se evalúa, de entre los múltiples efectos que pudiera ocasionar un mismo medicamento. De forma tal que cuanto mayor sea el índice terapéutico de un medicamento, su riesgo de producir efectos adversos será menor y, por tanto, se tendrá un mayor rango de seguridad en el que se podrá incrementar su dosis hasta obtener el efecto terapéutico a la intensidad deseada.²

La tolerancia es la disminución de la sensibilidad del organismo a la respuesta farmacológica, condicionada por la exposición previa al fármaco y manifestada únicamente durante la administración subsecuente del mismo; es decir, una resistencia exagerada al medicamento para que un individuo responda a una dosis habitual.⁴

La intolerancia es una reacción o efecto que obedece a la hipersusceptibilidad del organismo a una determinada sustancia o fármaco, sin que exista un componente antígeno-anticuerpo. En otras palabras, se puede explicar como la existencia en personas susceptibles, de un umbral más bajo para los efectos farmacológicos normales de un medicamento, que determinarán un estado en el que el organismo responda de forma exagerada ante la administración de un fármaco.³

Valoración de las manifestaciones indeseables en un paciente

Durante el estudio de un caso probable o sospechoso de RAM se debe buscar en primera instancia el agente causal, es decir, el fármaco administrado, para posteriormente buscar una relación de causalidad entre el fármaco y la aparición del evento adverso. Esto no sólo tiene como objetivo el valorar si se notifica o no a todos los científicos del posible riesgo que pueda ocasionar dicho fármaco,

sino también dar las recomendaciones e indicaciones pertinentes al paciente para la continuación de su tratamiento.⁸

Existen numerosas preguntas que debe hacerse el médico para determinar la probabilidad de que el consumo del fármaco sea el factor causal de la manifestación clínica en estudio. Entre las más importantes se enlistan las siguientes:⁸

- a) Determinar que el consumo del fármaco fue previo a la aparición del evento adverso.
- b) Asegurarse de que el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la manifestación del acontecimiento clínico tenga una secuencia lógica o sea biológicamente plausible.
- c) Identificar otros factores o sustancias que pudieran ser la causa de la reacción adversa.
- d) Analizar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del medicamento, para establecer si dichas propiedades pueden explicar la reacción, e investigar si existen publicaciones que hayan descrito una reacción o cuadro clínico semejante.
- e) Valorar la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento.
- f) Investigar si la reacción se volvió a presentar posterior a una re-exposición deliberada o inadvertida del medicamento.
- g) Indagar si existía un antecedente de la administración del mismo medicamento o algún otro fármaco de estructura similar y si éste o éstos produjeron algún cuadro clínico igual o semejante al que presenta actualmente.
- h) Averiguar otros datos que pudieran ser obtenidos, como la determinación de los niveles séricos del fármaco, realizar nuevamente los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico inicial que motivó al paciente al consumo del medicamento y evaluar la posibilidad de interacciones farmacológicas.⁸

Igualmente se han diseñado diversos algoritmos y tablas de decisión que permiten valorar si las reacciones adversas observadas tienen una relación con la administración de un fármaco. El más ampliamente difundido es la tabla de decisión de Karch y Lasagna.⁸

Tabla 12.1

Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lasagna para evaluar la fuerza de la relación de causalidad ante sospechas individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos⁸

Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reacción conocida	-	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	-	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Se ha suspendido la medicación	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Ha mejorado al suspender la medicación	-	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí	Sí
Ha habido reexposición	-	-	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí
Reaparición tras la reexposición	-	-	-	Sí	No	-	-	-	No	Sí
Definitiva										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	
Condicional		X								
No relacionada	X		X				X			

Clasificación de las consecuencias en relación a la susceptibilidad de ocurrir

Toda sospecha de RAM deberá analizarse con base en la información obtenida del interrogatorio del paciente y valorarse su probabilidad de causalidad, clasificándola bajo las siguientes categorías:⁷

Definitiva (cierta)

Es aquel evento que aparece con una secuencia temporal razonable posterior a la administración del medicamento y que no pueda explicarse por la evolución natural de la enfermedad, la presencia

de padecimientos concomitantes o por interacción farmacológica. Se deberá confirmar mediante una mejoría tras la disminución o suspensión del fármaco y una reaparición del efecto tras la readministración del mismo.^{5,7}

Probable

El evento adverso ocurre posterior a la administración del medicamento, sin embargo, se produce una mejoría de la RAM tras la reducción o suspensión del tratamiento, y cualquier otra etiología como la evolución natural de la enfermedad, presencia de padecimientos concomitantes o por interacción farmacológica es improbable o menos probable. No se requiere de información acerca de la readministración del fármaco.^{5,7}

Posible

Es toda aquella RAM que aparece posterior a una secuencia de tiempo razonable, posterior a la administración del medicamento, en la cual existe una alternativa etiológica que puede ser responsable de la misma, como pudiera ser debido a la evolución natural de la misma enfermedad, por la presencia de padecimientos concomitantes o por interacciones medicamentosas. Sin embargo, no se requiere de información sobre la suspensión del fármaco o ésta pudiera no ser clara.^{5,7}

Dudosa

Consiste en una RAM que se presenta en un tiempo posterior a la última administración del medicamento, que hace su relación causal improbable pero no imposible, cuya causa además se pudiera deber a otros factores como interacciones farmacológicas, patologías concomitantes o por la propia evolución de la enfermedad.⁷

Condiciona

El evento no aparece en un periodo de tiempo razonable tras la administración del medicamento, o su relación temporal es muy distante. El fármaco produce una RAM desconocida o nunca antes

descrita y además existe un posible agente causal que pudiera ser el responsable.⁵

No relacionada

La reacción es debida a una patología concomitante o causada por una interacción farmacológica, y que además no cumpla con ninguna de las definiciones anteriormente descritas.⁵

No evaluable

Se refiere a todo reporte sugerente de una RAM que no pueda ser analizado y clasificado debido a que se conoce muy poca información o esta es incoherente.⁷

Clasificación de eventos adversos y de las reacciones adversas a medicamentos

Los eventos adversos y las RAM se pueden clasificar de acuerdo con la severidad o gravedad de la presentación clínica, de la siguiente manera:⁷

- *Leves*: se manifiesta con un cuadro clínico tolerable por el paciente, sin necesidad de requerir tratamiento sintomático o de prolongar su tiempo de hospitalización; tampoco es necesaria la suspensión del probable fármaco causal.⁷
- *Moderadas*: impide realizar actividades habituales del paciente, lo que puede ocasionar baja escolar o laboral, sin poner en riesgo su vida. Generalmente, requiere de un tratamiento para revertir o disminuir los signos o síntomas que presenta y no es necesaria la suspensión del probable fármaco causal.⁷
- *Graves (serias)*: cualquier manifestación clínicamente importante que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que cause la muerte del paciente o ponga en peligro su vida, requiera de hospitalización o de prolongar su estancia hospitalaria, cause invalidez o incapacidad persistente o significativa, o bien, cause alteraciones o malformaciones en el recién nacido.⁷

Mecanismos de producción

La patogénesis de una RAM se puede deber a diversos mecanismos, entre ellos:^{2, 4}

- Ocurre de forma concomitante a la acción propia del medicamento, por lo que se producirá incluso a dosis terapéuticas e incrementará al aumentar la dosis del mismo.
- Existe un incremento exagerado del efecto farmacológico en el órgano blanco, lo cual se puede deber a un incremento o saturación del fármaco a nivel del receptor.
- Se producen efectos dosis-dependientes en otros órganos y sistemas que no son el blanco terapéutico, los cuales se podrán ver intensificados o incluso causar efectos graves que incrementarán con la dosis administrada.
- Su relación con la dosis es mínima o nula, por lo que se presentarán sólo casos esporádicos que dependen del factor huésped, es decir, por características propias del paciente. De esta forma su presentación puede deberse a reacciones alérgicas, considerándolas respuestas de tipo anafiláctico o alérgico; o ser consecuencia de características genéticas propias del huésped (farmacogenéticas) que ocasionen una respuesta normal incrementada, o bien, un nuevo efecto anormal.
- Surge en pacientes que consumen el medicamento durante la presentación de una infección viral.
- Se produce por la administración crónica del fármaco, incluso cuando su consumo sea a dosis terapéuticas. Su mecanismo exacto se desconoce, pero se ha sugerido que pueda deberse a una adaptación celular, un efecto “rebote” o por acumulación en diversos órganos y tejidos.
- Surgen como consecuencia de una interacción con mecanismos celulares fisiológicos que inducen modificaciones de aparición retardada, pudiéndose presentar en días, meses o años posteriores a su consumo; ejemplo de ello son la aparición de neoplasias (carcinogénica) o teratogénica.
- Aparecen por efecto tóxico directo en la célula, causado por el mismo medicamento o alguno de sus metabolitos.^{2, 4}

Clasificación de Rawlins y Thompson

Aunque existe cierta discrepancia en la clasificación de las RAM, la más utilizada aún es la que fue propuesta por Rawlins y Thompson en 1991. Estos autores se basaron principalmente en dos aspectos: la probabilidad de predecir las RAM y su relación con la dosis administrada; de esta forma, inicialmente se agruparon en dos tipos, que se denominaron A y B. Sin embargo esta clasificación no abarcaba algunos efectos adversos cuya relación con el uso de fármacos era evidente; por esa razón se propuso agregar cuatro grupos adicionales, los cuales se describirán a continuación:⁶

Reacciones de tipo A

Las reacciones previsibles de tipo A (*Augmented*) son efectos “aumentados” o exagerados que se presentan como consecuencia de la propia acción farmacológica. Son, además, dosis-dependientes, sin llegar a involucrar al sistema inmunológico. Comprenden la mayoría de las RAM (aproximadamente 80%); generalmente no revisten gravedad y su mortalidad es muy baja.^{5, 6} Este grupo incluye:

RAM por sobredosis o toxicidad

Se produce por un incremento en la concentración del fármaco a consecuencia de una administración exagerada que rebasa las dosis terapéuticas y cuyo efecto se producirá por un incremento de la acción farmacológica principal a nivel del órgano diana. Ejemplo de ello es la bradicardia que pueden producir los β -bloqueadores.^{5, 6}

RAM por efecto colateral

Su presentación es concomitante a la acción terapéutica primaria, pero cuyo efecto ocurre en un sitio distinto al órgano diana principal. Por ejemplo, la producción de somnolencia durante el tratamiento con antihistamínicos o la hemorragia del tubo digestivo como consecuencia del consumo de ácido acetilsalicílico.^{5, 6}

RAM por efecto secundario

Su manifestación se relaciona con la acción farmacológica principal, sin embargo no surge como consecuencia de un efecto farmacológico directo ni forma parte intrínseca del mismo. Como ejemplo se pueden mencionar las alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia producida por la administración de ciertos medicamentos diuréticos.^{5, 6}

RAM por interacción con drogas

La presentación de interacciones entre los efectos de dos o más drogas o medicamentos se debe a mecanismos farmacodinámicos o farmacocinéticos que modifican el efecto farmacológico principal. Sin embargo, este tipo de modificaciones no se deben exclusivamente a la interacción entre dos drogas sino que también se pueden presentar como consecuencia de la interacción droga-alimentos o droga-enfermedad. De esta forma, si dos fármacos son administrados de forma concomitante y cuyo punto de metabolización dependen de una misma enzima, se producirá una inducción enzimática que se manifestará como una reducción de la vida media del fármaco y, por lo tanto, su efecto será también menor o viceversa. Ejemplo de ello es la inducción enzimática que produce el tratamiento con fenobarbital, que producirá una interacción farmacológica con todo medicamento o sustancia que sea metabolizada a nivel hepático.⁶

Existe cierta discordancia entre la clasificación original de Rawlins y Thompson y las definiciones propuestas por la OMS,⁶ como es el caso de la sobredosificación que es considerada un EAM, más que una RAM; por lo tanto, la distinción entre estos términos es meramente académica.⁵ Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, todas las RAM incluidas en la categoría A se relacionan con la dosis administrada, siendo las principales causas las siguientes:^{2, 4, 5}

1. *Modificaciones farmacocinéticas.* Algunos factores fisiológicos y patológicos del individuo pueden provocar variaciones intensas en las concentraciones del medicamento en líquidos y tejidos del organismo, pero principalmente a nivel del sitio

activo; esto debido a alteraciones en los mecanismos de traslocación, absorción, distribución y eliminación que llevan a la presentación de diversas respuestas. Por ello, se debe estar alerta a la aparición de efectos adversos en todo momento, en especial en pacientes que presenten alguna de las siguientes enfermedades:^{2, 4, 5}

- a) *Enfermedad hepática*. Se requiere de una alteración importante del parénquima hepático (aproximadamente de 70%) para que éste pueda alterar el metabolismo o eliminación del fármaco; sin embargo, el índice de extracción es un factor importante del cual dependerá la presentación de las reacciones adversas, ya que cuanto mayor sea este índice existe mayor riesgo de que ocurra una RAM. Empero, la lesión hepática no es el único factor, ya que pueden también influir la presencia de *shunts* portosistémicos, un síndrome de insuficiencia hepática o disminución del flujo hepático, reducción de las proteínas plasmáticas, o bien, alteraciones biliares que modifiquen la eliminación de fármacos que utilicen esta vía.^{2, 4, 5}
- b) *Enfermedad renal*. Se producen debido a una alteración en la secreción o filtración glomerular que afectan en la eliminación del fármaco y consecuentemente ocasiona una acumulación del fármaco o sus metabolitos e incrementa sus efectos farmacológicos.^{2, 4, 5} Sin embargo, la alteración en la capacidad del fármaco de unirse a proteínas también puede ser un factor imprescindible.²
- c) *Enfermedad cardíaca*. La principal patología que puede ocasionar EAM es la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que puede causar edema de la mucosa gastrointestinal lo que modificaría la absorción del fármaco, o bien causar modificaciones relacionadas con la disminución del flujo esplénico y hepático o congestión del hígado que produciría alteraciones metabólicas; la disminución del volumen de perfusión renal, como ocurre en la lesión renal aguda o crónica, puede originar alteraciones en la eliminación; todo esto se puede ver agravado por alteraciones en el volumen de distribución.^{2, 4, 5}

d) *Variaciones farmacogenéticas*. Pueden ocasionar modificaciones cuantitativas que se relacionen con los procesos farmacocinéticos del medicamento.^{2, 4}

2. *Modificaciones farmacodinámicas*. La mayoría de estos casos se deben a alteraciones en el número de receptores en los que actúa el fármaco o bien a un incremento en la sensibilidad; otras causas son las modificaciones enzimáticas que ocurren bien como consecuencia del envejecimiento fisiológico o por alteraciones genéticas, y en última instancia, por factores que normalmente se ven implicados como respuesta a los medicamentos; empero, intervienen otros mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos.^{2, 4, 5}

Reacciones de tipo B

Las reacciones de tipo B (*bizarres*: raras) no se relacionan directamente con la acción farmacológica del medicamento y su aparición se da por factores de susceptibilidad que forman un patrón de presentación esporádica e imprevista. La dosis de administración del medicamento no tiene relación alguna con este grupo de RAM por lo que pudieran presentarse incluso a dosis subterapéuticas. Su incidencia es muy baja ya que solo representan de 10% a 20% de las RAM, sin embargo se relacionan con mayor morbi-mortalidad. En esta categoría se incluyen:^{5, 6}

Reacciones por idiosincrasia

Son respuestas anormales que no guardan relación con la dosis del medicamento, y cuyos efectos farmacológicos son distintos al efecto terapéutico. Sus mecanismos de producción se desconocen pero se diferencian de aquellos que son mediados por mecanismos inmunológicos y, generalmente, son ocasionados por componentes genéticos que alteran la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco.^{5, 6}

a) *Alteraciones farmacocinéticas*. Generalmente la variabilidad de metabolización de fármacos en las poblaciones son uniformes y se presentan de forma unimodal, sin embargo, pueden existir condiciones genéticas manifestadas por polimorfismos que alteran estos procesos de metabolización en una pequeña

parte de la población, lo que incrementa la tasa de incidencia de las RAM. Estas modificaciones se pueden deber ya sea a la ausencia o presencia de enzimas determinadas o bien a la presencia de enzimas anormales cuya función se ve modificada. Los casos más comunes se deben a procesos como: acetilación por la enzima N-acetiltransferasa, hidrólisis de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa y el proceso de oxidación-hidroxilación.^{2,5}

- b) *Alteraciones farmacodinámicas.* Existen otras situaciones en las que las reacciones idiosincrásicas no se deben a alteraciones propias del metabolismo del fármaco, sino a algún aspecto o función de la biología celular que se ve modificado por los fármacos. Se han identificado ciertas características a nivel de los órganos blanco que reaccionan de forma inesperada ocasionando respuestas anormales, como es el caso de la hemólisis que se produce con la administración de ciertos fármacos como la nitrofurantoína en pacientes con alteraciones enzimáticas de sus hematíes en la que existe deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD). Sin embargo no es el único fármaco ni la única enzima que se ve implicada en estos procesos, ya que también se han observado reacciones adversas en deficiencia de las enzimas glutatión-reductasa o metahemoglobin-reductasa y en enfermedades como la porfiria.^{2,5}

Reacciones de intolerancia o hiperergia

Este tipo de reacciones se presentan en la población con un bajo umbral de reacción a determinados medicamentos, lo que desencadena una respuesta exagerada con la administración de dosis mínimas del fármaco, algunas de las veces, condicionada por la presencia de procesos patológicos concomitantes o por procesos genéticos.^{5,6}

Reacciones de hipersensibilidad o alergia

Son reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, por lo que reciben el nombre de alergias medicamentosas. Aproximadamente de 5% a 10% de las reacciones imprevisibles son alérgicas y, generalmente, producen un cuadro clínico que no guardan rela-

ción con los efectos propios del medicamento ni con la dosis y cuya reacción alérgica desaparece una vez que se suspende la medicación. Si bien es necesario que ocurra un primer contacto con el fármaco o con sustancias o estructuras similares para que se produzca la sensibilización, debe existir un periodo latente entre ese primer contacto y la aparición de dicha reacción. La sintomatología característica de estas reacciones inmunológicas son: fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, angioedema, choque anafiláctico, alteraciones pulmonares o respiratorias, enfermedad del tejido conjuntivo o enfermedad del suero.^{2, 4, 5, 6}

De acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs,⁵ se distinguen cuatro tipos:

1. *Tipo I, de carácter anafiláctico o hipersensibilidad inmediata.* La reacción alérgica ocurre de manera inmediata, en la que el fármaco interactúa con anticuerpos de inmunoglobulinas E (IgE) que se encuentran en la membrana celular de mastocitos o linfocitos, que desencadenan la liberación de mediadores endógenos^{2, 4, 6}.
2. *Tipo II, de carácter citotóxico.* Se debe a la interacción de los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula (hematíe, plaqueta, leucocito), lo cual se ve además secundado por la activación del complemento que lleva a la lisis celular; produciendo, consecuentemente, anemia hemolítica, trombocitopenia o agranulocitosis.^{2, 4, 5}
3. *Tipo III, por inmunocomplejos.* Se producen por una exposición o permanencia prolongada del fármaco en el torrente sanguíneo, que desencadena la producción de anticuerpos IgG, los cuales al combinarse con el hapteno farmacológico forman pequeños inmunocomplejos que se adhieren y depositan en las paredes vasculares y en el espacio extravascular, de tal forma que al activarse el complemento lesionan el endotelio vascular. La manifestación más típica son las vasculitis sistémicas y/o cutáneas, sin embargo, la más característica, aunque menos frecuente, es la enfermedad del suero.^{2, 4, 5}
4. *Tipo IV, de hipersensibilidad diferida.* En este tipo de reacciones el hapteno sensibiliza de forma tardía a células linfocíticas que infiltran los tejidos; al entrar en contacto con el antígeno, des-

encadena una reacción inflamatoria tisular. Por ejemplo, dermatitis por contacto.^{2, 4, 5}

Reacciones pseudoalérgicas

Son RAM cuya presentación clínica es similar a una alergia medicamentosa, pero cuyo mecanismo de producción no implica un proceso inmunológico. Se desencadenan, generalmente, por la liberación de histamina por células basófilas y mastocitos, que remedan manifestaciones clínicas muy semejantes a las desencadenadas por procesos verdaderamente inmunológicos, como ocurre con la administración de relajantes musculares.^{5, 6}

Reacciones de tipo C

Las reacciones tipo C (*continuous*: continuas) se relacionan con el uso prolongado de medicamentos. Generalmente cursan como reacciones de dependencia o de taquifilaxia (tolerancia a fármacos) y son, por lo tanto, bastante predecibles. Ejemplos comunes de ello son la dependencia que se genera tras el consumo de ansiolíticos, la nefropatía causada por analgésicos o el hipotiroidismo por amiodarona.^{5, 6}

Reacciones de tipo D

Las reacciones de tipo D (*delayed*: retardado) también se denominan retardadas, ya que si bien pueden comenzar a desarrollarse desde el inicio del tratamiento, sólo se ponen de manifiesto a largo plazo sin la necesidad de una exposición prolongada al medicamento, como ocurre con la carcinogénesis y la teratogénesis.^{5, 6}

Teratogénesis

Se debe a las características propias de ciertos fármacos como su liposolubilidad y su baja unión a proteínas plasmáticas, que favorecen su capacidad para atravesar la barrera placentaria y de esta forma producir efectos tóxicos en el embrión o feto.⁵

Carcinogénesis

Actualmente se ha identificado que algunas sustancias químicas y fármacos pueden provocar neoplasias en diversos órganos y tejidos, por lo que durante la fase de estudios pre-clínicos para el desarrollo de nuevos fármacos se debe evaluar esta potencial capacidad carcinogénica de algunos medicamentos. Sin embargo, debido a que los estudios se realizan a corto plazo y la capacidad de desarrollar cáncer por algunas sustancias se ve precedida por un largo periodo tiempo, es fundamental la farmacovigilancia para la evaluación a largo plazo de nuevos medicamentos que se encuentran en el mercado.⁵

Reacciones de tipo E

Las reacciones de tipo E (*end of use*: fin del tratamiento) son las que se producen cuando cesa un tratamiento manifestándose como un “efecto rebote”; es decir, reaparece el cuadro clínico por el que estaba siendo tratado, pero esta vez presentándose de forma más pronunciada debido al ajuste “fisiológico” que ocurre durante el tratamiento farmacológico. Un claro ejemplo es la obstrucción nasal que se produce al suspender un tratamiento con vasoconstrictores tópicos.^{5,6}

Reacciones de tipo F

Las reacciones de tipo F (*failure*: fracaso) son las que ocasionan un fracaso de la terapia farmacológica, relacionado principalmente con interacciones farmacológicas por agentes extrínsecos del principio activo del medicamento como pueden ser los excipientes o agentes contaminantes que se pudieran mezclar con el fármaco durante su producción o comercialización.⁹

Bibliografía

1. Lüllman, H., Hein, L. & Mohr, K. (2010). *Farmacología: texto y atlas* (6ª edición). España: Editorial Médica Panamericana.
2. Flórez, J (2000). *Farmacología humana* (3ª edición). España: Editorial Masson.
3. Martínez-Del Valle, I. *Guía de estudio: farmacología*. México: UNAM. Recuperado de: <http://www.eneo.unam.mx/sua/guias/far.pdf>. Fecha de consulta: 09 de junio de 2014.
4. Mendoza-Patiño, N. (2008). *Farmacología médica* (2ª edición). México: Editorial Médica Panamericana.
5. Sádaba, B., Gil-Aldea, I., Fernández-Gallego, V. (2011). *Curso de farmacología clínica aplicada: tema 3. Reacciones adversas a medicamentos*. España: Servicio de Farmacología Clínica-Clínica Universitaria de Navarra. Recuperado de: [//2011.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema3-4/rea.htm](http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema3-4/rea.htm). Fecha de consulta: 09 de junio de 2014.
6. Cotillo-Zegarra, P. (2004). *Atención farmacéutica. Bases farmacológicas*. Fondo editorial de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Lima, Perú.
7. Secretaría de Salud (2013, 07 de enero). Norma Oficial Mexicana NOM-220-ssa1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado de: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013&print=true. Fecha de consulta: 09 de junio de 2014.
8. Laporte, J. & Capellà, D. *Principios de epidemiología del medicamento: Capítulo 5. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos*. España: Fundació Institut Català de Farmacologia. Recuperado de: <http://www.icf.uab.es/pem/cap5.asp>. Fecha de consulta: 09 de junio de 2014.
9. Amariles-Muñoz, P. et al. (2011). *Farmacoseguridad: fármacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico*. Colombia: Humax Pharmaceutical. Recuperado de: http://www.researchgate.net/profile/Pedro_Amariles/publication/216072972_Farmacoseguridad_Farmacovigilancia_y_Seguimiento_Farmacoterapeutico/file/eb30982bf281fd9540479ab6afd14673.pdf. Fecha de consulta: 19 de junio de 2014.

Posología

*Francis Uriel Corona Anguiano
Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez
José Luis Rojas Aréchiga*

La farmacología clínica se encarga de estudiar los efectos de los distintos tipos de fármacos en el ser humano, desde sus efectos deseados o adversos, así como la eficacia para la patología que están destinados. Evalúa su acción tanto en la población en general como entre ciertos grupos con particularidades específicas. Está compuesta por dos ramas específicas de las que ya se ha hablado: la farmacodinamia y la farmacocinética.^{1,2}

En palabras simples, la farmacodinamia es la rama de la farmacología que estudia la acción que tiene el fármaco en el organismo. La farmacocinética estudia todos los procesos que sufre un fármaco en el organismo, es decir, liberación, absorción, distribución, biotransformación o metabolismo y excreción del fármaco. Todos estos procesos determinarán las concentraciones del fármaco que se localicen en el organismo y alcancen su sitio de acción, y también tendrán efecto en el tiempo que se encuentren en el organismo. Entonces podemos decir que según la farmacocinética que genere un fármaco, serán los efectos que este nos manifieste.¹

Teniendo en cuenta lo anterior, surge la necesidad de comprender que cada paciente necesita un tratamiento individualizado y que la “dosis recomendada” no siempre nos dará los efectos terapéuticos que se esperan, en ocasiones podrán conducir a efectos tóxicos o son dosis ineficaces para el paciente.²

Farmacocinética clínica

La capacidad de que nuestra dosis terapéutica sea la correcta para cada paciente y nos dé los resultados esperados dependerá de que se alcance en cada paciente la concentración mínima del fármaco para producir efectos terapéuticos. Por esa razón es importante comprender los procesos que influirán en la cantidad de fármaco en nuestro sitio de acción, estos procesos son: su entrada al organismo, distribución y eliminación. Entonces, “la farmacocinética clínica estudia los cambios constantes de las concentraciones y de la cantidad de los medicamentos en el organismo, en función del tiempo”.¹

El principal objetivo será ofrecer un tratamiento farmacológico individual con la mayor eficacia posible para el paciente, tratando de disminuir al mínimo los efectos adversos.^{1, 2, 3, 4}

Regímenes de dosificación

Se dice que existirá una relación entre los efectos farmacológicos de un fármaco y su cantidad en el organismo. En la mayoría de los fármacos, se sabe que hay una correlación entre la cantidad del fármaco encontrado en la sangre y la cantidad encontrada en el sitio de acción. La farmacocinética busca la relación entre la cantidad de la dosis y el efecto terapéutico, basándose en la cantidad de fármaco encontrado en los distintos líquidos biológicos, para así modificarla según cada paciente, tomando en cuenta las propiedades fisiológicas y fisiopatológicas de este último. Las características más importantes son: *eliminación*, que será la capacidad del paciente para excretar o eliminar el medicamento; el *volumen de distribución*, medirá cómo está distribuido el fármaco en el líquido corporal; la *vida media*, es decir la rapidez con que el fármaco se elimina del cuerpo y por último la *biodisponibilidad*, que expresa cuánta es la cantidad, respecto a la totalidad del fármaco, que ha llegado a la circulación general; entendiendo que si un fármaco se administra por vía intravenosa su biodisponibilidad será 100%.^{1, 2}

Rango terapéutico de un fármaco

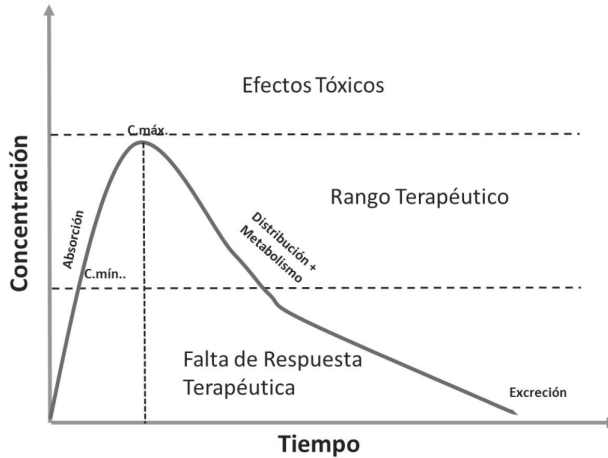


Figura 13.1 Curva de biodisponibilidad de un fármaco y sus efectos.

Después de administrar un medicamento y antes de que empiecen a aparecer sus efectos terapéuticos en un individuo hay un periodo de latencia, que está dado por el proceso de absorción del fármaco para llegar a su sitio de acción. Los efectos terapéuticos comienzan cuando la concentración mínima eficaz del fármaco ha sido absorbida al torrente circulatorio, el efecto aumenta hasta un punto máximo con la dosis administrada y luego comienza su disminución por el proceso de excreción. La duración del efecto terapéutico del fármaco dependerá del tiempo en que la concentración absorbida esté por encima de su concentración mínima eficaz.^{1, 4}

Este proceso es cierto tanto para los efectos buscados como para los que no se buscan, comúnmente llamados efectos adversos. Entonces tendremos que todo fármaco tiene un rango terapéutico que lo deja realizar su efecto máximo antes de producir algún efecto adverso. Este rango terapéutico permite saber la cantidad y la frecuencia con la que se administrara un fármaco en el que se utilizan dosis múltiples, para siempre mantener un efecto terapéutico pero sin causar efectos adversos. Si en la administración de un fármaco no obtuviéramos el efecto esperado, pensaríamos que

nuestra dosis no contenía la concentración adecuada y podemos aumentarla, siempre teniendo en cuenta las características del paciente al que se administró el fármaco^{1,2,4}.

Por lo anterior, en cada situación que se elabore un régimen terapéutico se deben conocer las concentraciones del fármaco cuya eficacia se ha comprobado.¹

Conocer la ventana terapéutica de cada fármaco permite desarrollar un régimen de mayor eficacia para cada paciente. Hay ciertos fármacos que dentro de su margen terapéutico pueden desempeñar diferentes acciones según su concentración plasmática alcanzada, tal es el caso de los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); en estos últimos, sus efectos van de antipiréticos en concentraciones bajas hasta antiinflamatorios en concentraciones altas.¹

Cuantificación de los parámetros farmacocinéticos

Existe una relación proporcional entre el fármaco que llega al sitio de acción y el encontrado en el plasma. A través de los distintos sitios de aplicación, el fármaco es absorbido y distribuido a los distintos tejidos. En cuanto un fármaco ingresa al organismo, comienzan los procesos de eliminación por las vías corporales e inicia su metabolismo. Debido a que no es posible medir la cantidad de fármaco en su sitio de acción, se utiliza la concentración plasmática, que no es constante y sufrirá variaciones según sus procesos farmacocinéticos. Por lo que para cuantificar la concentración de un fármaco en toda su farmacocinética, se han creado parámetros de mayor facilidad para la medición. La absorción se mide a través de la biodisponibilidad del fármaco, la distribución a través del volumen de distribución; para medir la biotransformación y excreción del fármaco, se utilizan el aclaramiento o vida media de un fármaco. Con estos parámetros se puede saber la concentración del fármaco en cualquier momento dentro del organismo, a fin de conocer si se encuentra dentro del rango terapéutico y alcanza la dosis necesaria para el efecto deseado.^{1,2}

Dosis administrada y su biodisponibilidad

En una administración intravenosa el total de fármaco administrado se encontrará en el torrente sanguíneo, por lo que se dice que tendrá una biodisponibilidad de 100%, es decir: 100% del fármaco se encuentra disponible para llegar a su sitio de acción. Como se conoce la cantidad de un fármaco que entra a la sangre, éste se utiliza para comparar el mismo fármaco por vía oral y así conocer por medio de la comparación entre los dos, la cantidad absorbida por vía oral. También se puede denominar disponibilidad fraccionaria (F), este valor varía de 0-1. La biodisponibilidad se puede valorar mediante el área bajo la curva (ABC) que comprende la capacidad para analizar la absorción no sólo en un punto fijo sino en todo el proceso hasta que el fármaco llega a su concentración máxima en un tiempo determinado. Por tal razón la biodisponibilidad absoluta de un fármaco por una vía de administración alterna a la intravenosa, resulta de dividir el ABC para la forma extravascular entre el ABC de la forma intravascular.^{1, 2, 3}

$$F = (ABC)_{EV} / (ABC)_{IV}$$

Una biodisponibilidad baja puede deberse a una dosis mal formulada, las características químicas de la molécula, la presentación del fármaco, la vía de administración, la degradación por los líquidos gastrointestinales, el metabolismo a través del hígado, entre otras cosas.¹

Volumen de distribución del fármaco

Al administrar un fármaco, el organismo funciona como un depósito en donde se diluye, pero como las moléculas tienen distintas características que las hacen particulares —como su peso molecular, su pK_a , y otras propiedades físico-químicas—, el fármaco no se disuelve en una forma equivalente tanto dentro de un tejido como en el sistema circulatorio. Por lo tanto, el volumen de distribución se refiere la cantidad de volumen del líquido corporal que disuelve la cantidad de fármaco que se administró.⁴

La forma para medir el volumen de distribución consiste en medir la cantidad de fármaco en intervalos frecuentes; conforme la absorción se va llevando a cabo, la concentración plasmática del fármaco va disminuyendo. La fórmula para el volumen de distribución es:^{1, 4}

$$Vd = \text{Cantidad de droga en el cuerpo} / \text{concentración en plasma} = \text{Dosis} / C_0$$

Donde C_0 es la concentración inicial, que se refiere a la concentración del fármaco que se habría obtenido si éste se hubiera distribuido instantáneamente en todo su volumen de distribución. Al comienzo de la administración, el fármaco disminuye rápidamente su concentración en el plasma debido al proceso de absorción, después de un tiempo la disminución comienza a ser más lenta y constante, esta fase de la curva es el inicio de la eliminación del fármaco. Cuando en la curva comienza este último proceso, decimos que esa es la concentración inicial C_0 .¹

Quando se administra un fármaco la sustancia tiende a ser captada por el órgano diana del medicamento, entonces el fármaco no se distribuye de una manera homogénea; debido a esto el Vd será mayor que el órgano que captó el fármaco. Es decir, un volumen de distribución elevado se asocia a una mayor cantidad de la concentración del fármaco en su sitio de acción: mientras un Vd pequeño o menor nos dice que el fármaco no llegó a su sitio de acción en gran cantidad sino que se mantiene en el plasma.¹

La relevancia clínica del volumen de distribución de un fármaco es que nos ayuda a calcular la dosis terapéutica que necesitamos.^{1, 2}

$$\text{Dosis (mg/kg)} = C_p (\mu\text{g/ml}) \times Vd (\text{ml/kg})$$

C_p = Concentración plasmática deseada.

Esta dosis es conocida como la dosis de carga. Hay que recordar que cuando la administración del fármaco es por vía oral, se debe tomar en cuenta la biodisponibilidad del fármaco y entonces el resultado se dividirá entre la biodisponibilidad. Por ejemplo, el paracetamol requiere una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$ para realizar una acción antiinflamatoria y de 10 $\mu\text{g/ml}$ para una acción antipirética, tiene un $Vd = 0.95 \text{ L/kg}$, una biodisponibilidad de

88%, entonces si buscáramos una dosis para tener una acción antiinflamatoria lo haríamos de la siguiente manera:¹

$$\text{Dosis (mg/kg)} = 20\mu\text{g/ml} \times 950\text{ml/kg}$$

$$\text{Dosis} = 19000 \mu\text{g/kg} = 19 \text{ mg/kg}$$

$$\text{Dosis} = 19\text{mg/kg} / 0.88 \quad \leftarrow \text{Biodisponibilidad del fármaco}$$

$$\text{Dosis} = 21.6 \text{ mg/kg}$$

Entonces para que el paracetamol realice su efecto antiinflamatorio necesitamos administrar una dosis de carga de 21.6 mg/ kg, para que se mantenga a una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$.¹

Eliminación de los fármacos

Como se mencionó anteriormente, cuando un fármaco ingresa en el torrente sanguíneo es llevado a los distintos órganos del cuerpo que comenzarán sus procesos de metabolización y de excreción del fármaco.⁴ La mayoría de los fármacos son eliminados por una cinética de primer orden, esto quiere decir que el tiempo que tarde un fármaco para disminuir su concentración a la mitad siempre será el mismo, independientemente de la disminución de la concentración conforme avance el proceso de eliminación.²

La constante de eliminación (k) indica la velocidad con que se lleva a cabo la eliminación de un fármaco por el cuerpo humano. Se puede calcular de la siguiente manera:¹

$$-k = (t/1) \ln C_0/C$$

C = Concentración de fármaco en cualquier momento t .

C_0 = Concentración inicial.

\ln = Logaritmo natural.

Si se sabe el valor de k y también se conoce la concentración inicial es posible saber la concentración de un fármaco en cualquier momento, con la siguiente fórmula:¹

$$C = C_0 (e)^{-k.t}$$

La vida media es el tiempo en que se disminuye la concentración inicial de un fármaco a la mitad. Se puede obtener utilizando la siguiente fórmula:^{1,2}

$$t_{1/2} = 0.693/ k$$

En el ejemplo del paracetamol se quiere mantener el efecto anti-pirético en el paciente después de la dosis de carga, recordando que se le administró al paciente 21.6 mg/ kg como dosis de carga y considerando que el paracetamol tiene una velocidad de eliminación de dos horas. Entonces tenemos una $C_0 = 20 \mu\text{g/ml}$, esta es nuestra concentración inicial porque nuestra dosis de carga fue formulada para conseguir que esa concentración se distribuyera en los distintos líquidos del cuerpo.

$$C = C_0 \times e^{-k.t}$$
$$C_t = 20 \mu\text{g/ml} \times e^{-k.t}$$

Si despejamos la fórmula para la vida media para poder obtener el valor de k nos quedaría lo siguiente $0.693/t_{1/2}$ que es igual a $0.693/2\text{h} = 0.3465$, que nos indica que el 34.65% del fármaco se elimina en una hora. Entonces en una hora nuestro paciente tendrá:

$$C = C_0 \times e^{-k.t}$$
$$C_t = 20 \mu\text{g/ml} \times e^{-0.3465.1}$$
$$C_t = 20 \mu\text{g/ml} \times 0.707$$
$$C = 14.14 \mu\text{g/ml}$$

Esto nos dice que al finalizar la primera hora de tratamiento, nuestro paciente seguirá teniendo una dosis suficiente de fármaco para mantener una actividad antipirética.¹

Aclaramiento

El aclaramiento es la eliminación del fármaco de una cierta cantidad de plasma en un determinado tiempo, se considera que es el total del trabajo que ejercen todos los órganos encargados de la eliminación de un fármaco.^{1, 2, 3} Para calcular el aclaramiento se usan las siguientes fórmulas:¹

$$\text{CI} = \frac{\text{Dosis}}{\text{ABC}} \\ \text{Administración Intravascular}$$

$$\text{CI} = \frac{\text{Dosis} \times \text{Biodisponibilidad}}{\text{ABC}} \\ \text{Administración Extravascular}$$

El ABC es la porción por debajo de los gráficos utilizados para llevar un control del ascenso y descenso de las concentraciones de un fármaco en cierta cantidad de tiempo.

Se calcula mediante la suma de dos concentraciones plasmáticas continuas, el resultado se divide entre dos, esto multiplicado por la resta del tiempo 2 menos el tiempo 1.

El ABC total es el resultado de sumar cada una de las operaciones que se realizó para cada intervalo de mediciones.^{1, 3}

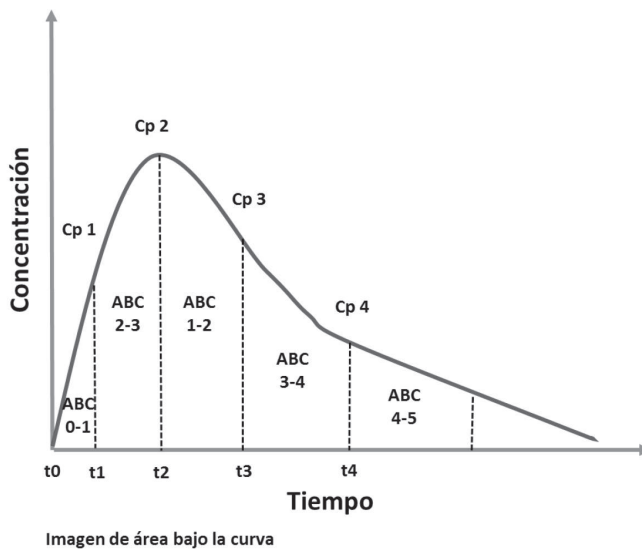


Figura 13.2. Descripción de área bajo la curva (ABC).

El beneficio de conocer el aclaramiento de un fármaco es que nos indica la dosis de mantenimiento cuando se requieren administrar múltiples dosis, para mantener los niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico.¹

$$\text{Dosis de mantenimiento (mg/h)} = \text{Concentración deseada (mg/L)} \times \text{Aclaramiento (L/h)}$$

Si el paracetamol tiene un aclaramiento de 0.3 L/h/kg, entonces para mantener una actividad antipirética, nuestra dosis de mantenimiento es:

$$\begin{aligned} \text{Dosis de mantenimiento} &= 10 \text{ mg/L} \times 0.3 \text{ L/h/kg} \\ \text{Dosis de mantenimiento} &= 3 \text{ mg/kg/h} \end{aligned}$$

El aclaramiento se puede ver alterado en personas con insuficiencia hepática o renal o en otras patologías, por lo que se debe ajustar el aclaramiento para dichas enfermedades.

Duración del efecto

Para que una droga tenga efecto, su concentración debe superar la dosis mínima terapéutica. La duración del efecto se verá determinada por la concentración máxima alcanzada, la relación entre velocidad de absorción y eliminación, así como la magnitud de esta última. La persistencia de un fármaco en un organismo se ve determinada por su velocidad de eliminación y la dosis administrada, mientras que la vida media de un fármaco no depende de su concentración.¹

Efecto según dosis

Generalmente cuando se administra una segunda dosis al final del efecto de la primera, se produce un efecto de mayor intensidad y duración que con la primera dosis. Este fenómeno puede tener dos explicaciones, principalmente: se administró la segunda dosis

previa a la eliminación total de la primera, dando como resultado mayores niveles plasmáticos que se traducen en un efecto mayor y más duradero. O la primera dosis saturó los sitios de distribución del fármaco, como el depósito en ciertos tejidos o la unión a proteínas plasmáticas, lo que aumenta la fracción libre del fármaco y por lo tanto la posibilidad de ejercer su efecto.¹

Regímenes posológicos

Para determinar la frecuencia con la que un fármaco debe administrarse en un tratamiento, se deben tomar en cuenta varios factores: vida media del fármaco, si el margen terapéutico permite fluctuaciones amplias en la concentración plasmática del fármaco y la comodidad de la administración. El objetivo será mantener concentración plasmática con pocas fluctuaciones, en donde se consiga el efecto terapéutico pero sin riesgos de acumulación del fármaco. Si administramos un medicamento a intervalos de su vida media, cada dosis producirá una elevación unitaria en su nivel plasmático, el cual tenderá a estabilizarse a un valor doble del que produjo la primera dosis después de cinco vidas medias. Esto puede producir o no efectos tóxicos, dependiendo del rango terapéutico de dicho fármaco, por lo cual los intervalos de dosificación serán iguales o mayores que una vida media.¹

Es evidente la importancia que tiene manejar un régimen terapéutico para un enfermo en particular. La relación entre concentración-efecto es mejor que la relación dosis-efecto para lograr un control específico de las concentraciones de un fármaco en un individuo, manteniéndolo siempre en un rango terapéutico específico para aquello que lo aqueja, pudiendo hacer modificaciones en las dosis pero siempre pensando en los procesos farmacocinéticos del paciente y no empíricamente, cuidando al paciente de efectos adversos o de un tratamiento ineficaz.^{2, 4}

Bibliografía

1. Jaramillo, F. (2012). *Farmacología general* (3ª edición). México: Textos Universitarios.
2. Lorenzo, P. (2008). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª edición). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
3. Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ª edición). México: McGraw-Hill.
4. Gennaro, A. (2003). *Remington farmacia* (20ª edición). Buenos Aires: Médica Panamericana.

Placebos y nocebos

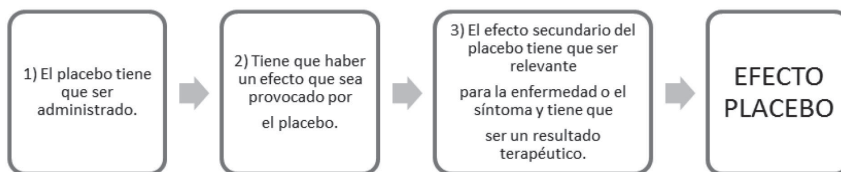
*Alberto Carlos Robles Solís
José Luis Rojas Aréchiga
Carlos Alfredo Ruiz Gutiérrez*

Los términos “efecto placebo” y “placebo” aparecen con mayor frecuencia en el ámbito médico, psicológico y farmacológico. Anteriormente no se les tomaba mucho en cuenta ya que se creía que era un efecto secundario producto de una intervención, lo cual no era realizado de manera correcta y a ello atribuían el efecto. Nuevas investigaciones demuestran que este efecto es completamente del contexto terapéutico y hay evidencia de que incluso sin la administración de un placebo puede existir dicho efecto.^{1,2}

La palabra placebo proviene del latín *placere* (complacer) lo que se traduce como “yo complaceré”. La Real Academia Española lo define como “sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción”. Otros autores (Diez y Albaladejo) la definen como “cualquier procedimiento terapéutico o componente de éste que objetivamente no tiene acción específica para el proceso patológico en el tratamiento”.³

Efecto placebo, por consecuencia, se define como la mejoría de los síntomas asociados a una patología como el resultado obtenido por la administración del placebo específico de cualquier intervención terapéutica, independiente de dicho efecto que se planteaba. Sin embargo, en ocasiones este efecto puede ser no deseado o producir una reacción adversa, a la que llamamos efecto nocebo.³

Tomando en cuenta esto, para que exista un efecto placebo es necesario que existan los siguientes criterios.³



En el ámbito clínico el efecto placebo contribuye a la mejoría de la enfermedad en conjunto con la eficacia del tratamiento empleado y la historia de la enfermedad, por lo cual ha tomado gran relevancia desde hace tiempo en estudios para la investigación clínica de medicamentos. Un ejemplo es el resultado de un meta-análisis del Quality Assurance Project donde se encontró que el placebo produjo 60% de mejoría en la depresión, 53% en el trastorno de ansiedad y 23% en egofobia, con estos resultados nos damos cuenta de su importancia creciente en el tratamiento de ciertas enfermedades.^{3, 4}

Tipos de placebos

Se pueden citar dos tipos de placebos (tabla 1):

*Tabla 14.1
Diferentes tipos de placebos*

	Tipo	Definición	Ejemplos	Medio
Clasificación	Placebos puros (inactivos)	Sustancia sin acción ni efecto farmacológico	Lactosa o almidón	Investigación clínica
	Placebos impuros (activos)	Contiene alguna sustancia con cierta actividad farmacológica que no es de relevancia para la condición a tratar	Preparados minerales y vitaminas a dosis bajas para terapia de cáncer	Asistencia clínica

Modificado de Jaramillo Juárez Fernando et al. (2012). *Farmacología general* (2ª edición), Aguascalientes, México: Textos Universitarios, p. 228.

Placebognosia. Conocimiento del placebo

El placebo posee una gran variedad de formas lo cual al ser percibidas por el paciente causan determinado efecto por lo cual las podemos dividir en dos grupos:

Percepciones: acciones y maniobras que influyen en el aspecto psicosocial del individuo. El grado de alivio con el tratamiento se relaciona con varios factores: relación médico-paciente, alivio cultural, medio ambiente, expectativa del paciente ante el tratamiento y experiencia de situaciones anteriores.³

Sustancias (propiedades organolépticas): influyen sobre la magnitud del efecto. Un ejemplo de ello son los excipientes de los placebos: los colores cálidos (rojo, anaranjado y amarillo) estimulan a los pacientes y son adecuados en estado de depresión e inapetencia. Y en cuanto a los colores relacionados con el frío (azul, gris) brindan al paciente tranquilidad, alivio y sedación.³

Debido a que la persona que percibe cada uno de estas formas que presenta cierto placebo en los estudios de investigación sobre medicamentos en comparación a un placebo, se utilizan sustancias inertes que imitan los principios activos; esto con la finalidad de no tener sesgos en el estudio.³

Farmacocinética y farmacodinamia del placebo

Actualmente no se cuenta con gran cantidad de literatura que nos hable de la farmacocinética del placebo ya que éste no puede ser absorbido, distribuido, metabolizado ni excretado con una sustancia activa, sin embargo hay ciertas consideraciones:

- Al igual que el uso de una droga, el placebo presenta características similares que pueden ser medibles a nivel sanguíneo como lo son el pico, la intensidad y la caída del efecto.^{2,3}
- Lo mismo que en el uso de alguna droga, el placebo presenta efectos secundarios ya que se liberan sustancia endógenas y estas condicionan que se presenten.^{2,3}
- Los placebos producen cambios a nivel sistémico al igual que el uso de alguna droga, ya que se ha demostrado que producen cambios en la motilidad gastrointestinal así como en el pH.^{2,3}

Se define como *placebodinamia* al estudio de la acción de los placebos sobre procesos fisiológicos y bioquímicos en órganos, células o estructuras subcelulares; en otras palabras, es lo que el placebo hace al organismo.³

Un ejemplo claro es el efecto del placebo sobre el dolor, que se ha estudiado mediante mecanismos endógenos en los cuales participan sustancias opioides y no opioides. Se ha observado que cuando se presenta un estímulo álgico al administrar un placebo, éste disminuye en gran cantidad la actividad eléctrica de estructuras en el sistema nervioso central (como son la corteza cingulada anterior y el tálamo); esta reducción en la actividad cerebral también se ve relacionada con una disminución de la percepción del dolor por parte del paciente. El efecto placebo también se ha encontrado en procesos inflamatorios, gastrointestinales, depresión, ansiedad e hipertensión.³

Efecto nocebo

Cuando nos referimos al efecto placebo, se habla regularmente de un efecto de mejoría en la sintomatología del paciente. La presencia de un efecto no deseado se conoce como efecto nocebo, que proviene del latín *nocere* (“te hare daño”). Al igual que en el efecto placebo, el sistema nervioso central es el responsable de su acción la cual va en contra del propio paciente.³

Placeboterapia

No existen estudios que comprueben de manera concreta la eficacia del placebo sólo en alguna enfermedad. En algunos, como el reportado por la doctora Mendoza Rodríguez entre enero de 2003 y abril 2004, se evaluó el efecto antidepressivo de un nuevo fármaco de investigación. Se administraron tanto el tratamiento activo como el placebo durante seis meses y el resultado fue contrastante: el placebo presentó una respuesta sumamente elevada respecto a lo reportado en la literatura: se esperaba una respuesta de 40% como máximo y se obtuvo hasta 77.3%. Esto nos habla de la eficacia del placebo en algunos padecimientos.⁵

Aun cuando se tienen estos estudios, no es claro el mecanismo fisiológico mediante el cual se explique la mejoría en la sintomatología por el uso de placebo.³

Ética en el uso de placebo

El uso de placebos en el ámbito clínico aún es muy controvertido en cuanto a su validez ética. Se dice que se pueden emplear placebos en ciertas patologías en las cuales no existan guías de tratamiento específico o no haya un medicamento adecuado. Como base tenemos la Declaración de Helsinki, documento internacional que describe los principios éticos para la realización de investigación clínica. En ella se afirma que sólo se emplearán placebos en los ensayos clínicos cuando no exista tratamiento ya probado. Para determinar qué tan eficaz y seguro es un método diagnóstico, terapéutico o profiláctico, siempre deberá tomarse como base la frase “primero no dañar”.^{2, 3, 6}

Bibliografía

1. Abarca, O. et al. (2004). Placebo y psicología clínica: aspectos conceptuales, teóricos e implicancias. *Terapia Psicológica*, 23(1), pp. 73-82.
2. Velásquez-Paz, A. & Téllez-Zenteno, J. (2011). El efecto placebo. *Revista de Evidencia e Investigación Clínica*, 4(1), pp. 21-35.
3. Jaramillo, F. (2008). *Farmacología general* (2ª edición). México: Universidad Autónoma de Aguascalientes.
4. Andrews, G. (2001). Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy *The British Journal of Psychiatry* 178, pp.192-194.
5. Mendoza-Rodríguez, Y. et al. (2007). Efecto placebo en depresión. Resultados de un ensayo clínico en Cuba. *Psiquiatría Biológica*, 14(1), pp. 24-30
6. Carné, F. (2006). Uso de placebos en ensayos clínicos. *HUMANITAS Humanidades Médicas* (7).

Fármacos biotecnológicos

*Sergio Alberto Viruete Cisneros
Alberto Carlos Robles Solís
José Luis Rojas Aréchiga*

La biotecnología es una ciencia relativamente nueva en su concepción, pero el hombre ha echado mano de ella desde que decidió cuál cultivo era el mejor desde el punto de vista de resistencia a las plagas y la mayor producción de alimentos; hablamos de hace aproximadamente 10,000 años. Un milenio más tarde en la elaboración de cerveza, vino, pan y queso se emplean enzimas fermentadoras producidas por microorganismos,^{1,2,3} es probable que esa sea la causa de la aplicación de la biotecnológica en la agricultura en sus inicios.

Luego de esta pequeña reseña, nos enfocaremos a la biotecnología en el campo de la farmacología.

En 1917, el ingeniero húngaro Karl Ereky acuñó el término “biotecnología” en su libro *Biotechnologie*, donde presenta una perspectiva de cómo las sustancias vivas pueden ser más útiles si son modificadas.¹

El convenio sobre la diversidad biológica de la oms define a la biotecnología como: “toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”.⁴ Como es evidente, esta definición es general. Tomando en cuenta la definición previa y aplicándola a cada campo donde la biotecnología presta una utilidad significativa, se hace posible la siguiente clasificación:

1. Biotecnología roja: la aplicación de la biotecnología en los procesos médicos.
2. Biotecnología blanca: la aplicación de la biotecnología en los procesos industriales.
3. Biotecnología verde: la aplicación de la biotecnología en los procesos agrícolas.
4. Biotecnología azul: la aplicación de la biotecnología en el ambiente marino y acuático.^{1, 5, 6}

La biotecnología es considerada parte de las ciencias naturales, de forma específica una ciencia de la vida y aún más que eso: es una ciencia integradora que se apoya en otras ciencias para alcanzar su objetivo; estas ciencias son: biología celular, microbiología, biología molecular, fisiología, ecología, embriología, genética, genética poblacional, epigenética, preteómica y bioinformática.¹

La biotecnología roja fue previa al descubrimiento de la estructura del ADN. A. Jost acuñó el término “ingeniería genética” a partir del supuesto acto de modificar las funciones celulares reescribiendo la información contenida en el gen. La descripción de la estructura molecular del ADN en 1953 por Watson y Crick marco un hito en la biotecnología,⁷ así como el conocimiento de cómo a partir de una secuencia de ADN se pueden sintetizar proteínas, esto como consecuencia del flujo de la información codificada en el ADN pasando por el ARN mensajero, tal como lo describieron Francis Crick y George Gamow en 1957.⁸ Para 1966, el código genético ya habría sido descifrado gracias a los trabajos de Marshall Nirenberg, Heinrich Mathaei y Severo Ochoa, quienes demostraron que cada codón en el ARN mensajero determina un aminoácido.⁹ En 1972 se formó la primera molécula de ADN recombinante gracias a los trabajos de Paul Berg en el aislamiento y utilización de enzimas de restricción, y en 1973 se creó el primer organismo con ADN recombinante por Stanley Cohen, Annie Chang y Herbert Boyer.

Con los antecedentes expuestos arriba, el escenario estaba listo para el desarrollo de fármacos desarrollados gracias a las tecnologías del ADN recombinante, como lo demostraron en 1976 Herbert Boyer y Robert Swanson al fundar Genetech, Inc. reconocida como la primera compañía biotecnológica en el mundo y donde lograron la producción de somatostatina a través de una bacteria

en 1977. A este hecho relevante se le conoce como el inicio de la era de la biotecnología. En 1978, junto con el City of Hope National Medical Center, anuncia la producción de insulina gracias a la tecnología del ADN recombinante, aunque no es sino hasta 1982 que la FDA autoriza su comercialización. Este hecho marca el hito para un desarrollo vertiginoso en la producción de fármacos biotecnológicos.^{1, 10}

A partir de la comercialización de la insulina obtenida por la tecnología del ADN recombinante, se han aprobado más de 100 biofármacos. Esta intensa actividad innovadora en la industria farmacéutica obliga a las agencias reguladoras en el mundo a adecuar su ejercicio para lograr en su justa dimensión la vigilancia, monitoreo y aprobación de los diferentes protocolos de investigación, tanto preclínicos y clínicos, necesarios para lograr el registro y comercialización de dichos biofármacos. La administración federal para alimentos y drogas de Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) ha revisado y adecuado sus procesos para lograr dicho objetivo.¹¹

El primer microorganismo genéticamente modificado y liberado en la naturaleza fue la bacteria “ice minus”, una *Pseudomonas syringae* en la que se manipuló el ADN para disminuir su capacidad de función como núcleo formador de hielo en la naturaleza. Fue desarrollada en 1987 por Steven Lindow en la Universidad de Berkeley.¹

En 1990 el Departamento de Energía de Estados Unidos de América lanzó el proyecto del genoma humano. Encabezado por James D. Watson, unió a los científicos en el mundo para secuenciar todos los genes del genoma humano para 2005. En 1993, Jerry Hall y Robert Stillman, de la Universidad George Washington, logran clonar embriones de humanos lo que genera protestas, en ese mismo año la UNESCO crea el Comité Internacional de Bioética para vigilar los avances en las llamadas ciencias de la vida.¹

En 2003 se logra secuenciar el genoma humano.¹

La biotecnología en la medicina no sólo incide en la creación de medicamentos biotecnológicos sino que tiene una gran participación en el diagnóstico y prevención de enfermedades.

Con el desarrollo de técnicas moleculares para determinar la presencia de genes de microorganismos tales como virus, bacterias o parásitos se logra un diagnóstico con gran especificidad, ya que

se basa en secuencias altamente conservadas de ácidos nucleicos en cuanto a especie se refiere, favoreciendo la orientación en el tratamiento al obtener un diagnóstico preciso. Algunos ejemplos de lo anterior son: rtPCR para diagnóstico de infección por VIH, carga viral para pacientes con infección por VIH, determinación del genotipo del virus de la hepatitis C, etcétera.

Por otro lado, el desarrollo de una nueva generación de vacunas a través de técnicas de DNA recombinante, por ejemplo: las vacunas atenuadas mediante modificación genética, vacunas de péptidos sintéticos, vacunas de proteínas y péptidos recombinantes, vacunas génicas.^{12, 13}

En nuestro país, los fármacos desarrollados mediante esta tecnología están disponibles gracias a los grandes laboratorios internacionales; sin embargo, la industria farmacéutica nacional está haciendo esfuerzos por desarrollar productos biotecnológicos propios. Es por esto que la Secretaría de Salud emite la siguiente definición: un biofármaco “es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico”.¹⁴

Actualmente los biofármacos con más auge en el mundo, en cuanto a ventas globales —ligado a su uso como terapia farmacológica, vacunas y pruebas diagnósticas efectivas— son los siguientes:

1. Antibióticos: penicilinas, tetraciclinas y cefalosporinas.
2. Prueba de reacción en cadena de la polimerasa para un sinnúmero de microorganismos.
3. Inmuno-ensayo para inmunotipificación en hemato-oncología.
4. Anticuerpos monoclonales como tratamiento para enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer.
5. Hormonas esteroideas.
6. Vitaminas como la C, B12, ácido fólico, etcétera.
7. Vacunas obtenidas con técnicas de ADN recombinante.
8. Albumina sérica humana.
9. Insulina.
10. Factor activador de plasminógeno tisular.
11. Urokinasa.
12. Factor VIII humano.
13. Hormona del crecimiento humano.

Sin duda, la biotecnología es una ciencia innovadora que impulsa la medicina a través de la generación de biofármacos, vacunas y métodos diagnósticos más específicos; sin embargo también ha abierto la puerta a la manipulación genética de organismos y aún no nos damos cuenta de todas las implicaciones bioéticas que esto conlleva, así como la probable aparición de nuevas entidades nosológicas ante la posibilidad de crear organismos modificados genéticamente que interactúan con nuestras células.

Bibliografía

1. Peacock, K. (2010). *Global issues: Biotechnology and genetic engineering*. EU. 1ª ed. Facts On File, Inc.
2. Smith J. (2014). *Biotechnology*. Inglaterra. (5ª edición). Cambridge University Press.
3. Smith J. (2004). *Biotechnology. A Concise History of Biotechnology, some key determinants*. Recuperado de: www.cambridge.org. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
4. Convention on Biological Diversity, Article 2. Use of Terms, United Nations. 1992 Recuperado de: <http://www.un.org/es/events/biodiversityday/convention.shtml>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
5. Frazzetto, Giovanni (2003). "White biotechnology". *EMBO reports*. 4 (9): pp. 835-837.
6. EuropaBio. "Industrial biotech". Recuperado de: <http://www.europabio.org/industrial/positions/clean-sustainable-and-white>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
7. Watson, J. y Crick, F. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids. A structure for Deoxyribose Nucleic Acids. *Nature*. 171(4356). 737-738.
8. Biografía de George Gamow. Recuperado de: <http://physics.columbia.gwu.edu/george-gamow>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
9. Biografía de Severo Ochoa. Recuperado de: <http://www.biografias-y-vidas.com/biografia/o/ochoa.htm>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
10. Biografía de Herbert Boyer. Recuperado de: http://www.accessexcellence.org/RC/AB/BC/Herbert_Boyer.php. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.

11. Stepp, D. The History of FDA Regulation of Biotechnology in the Twentieth Century. *Food & Drug Law*, Winter 1999. Recuperado de: <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:8965554>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.
12. López M., Mallorquín P., Pardo R., Vega M. (2004). Vacunas de nueva generación, informe de vigilancia tecnológica. *Genoma España/CIBT-FGUAM*.
13. Villdozola, H. (2007). Vacunación contra Hepatitis B: Veinte años Después. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 27: 47-56.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el día 20 de septiembre de 2013. Recuperado de: <http://www.dof.gob.mx>. Fecha de consulta: 20 de junio de 2014.

*Manual de conocimientos
básicos de farmacología*
se terminó de imprimir en octubre de 2015
en los talleres de Ediciones de la Noche
Madero 687, Zona Centro
Guadalajara, Jalisco.
El tiraje fue de 500 ejemplares.

www.edicionesdelanoche.com

Ilustradores de interiores
Paola Stephanie García Vargas
José Luis Rojas Aréchiga

La presente obra es la culminación de un esfuerzo en equipo que incluye a alumnos destacados. Mediante un ejercicio reflexivo desde la formación académica, fue posible integrar los conocimientos básicos de la farmacología general. Se ofrece un compendio de información útil para el estudiante de ciencias de la salud que comienza la difícil tarea del estudio de la farmacología.

La ética profesional en el profesionista de la salud exige la actualización constante, pero también requiere bases sólidas en el conocimiento de las ciencias básicas. Esta obra procura facilitar la información mínima —desde la perspectiva del estudiante de ciencias de la salud— mediante un texto ameno que hace énfasis en los temas de mayor impacto para el futuro profesionista.



CENTRO UNIVERSITARIO DE LA COSTA

ISBN: 978-607-742-287-7



9 786077 422877